



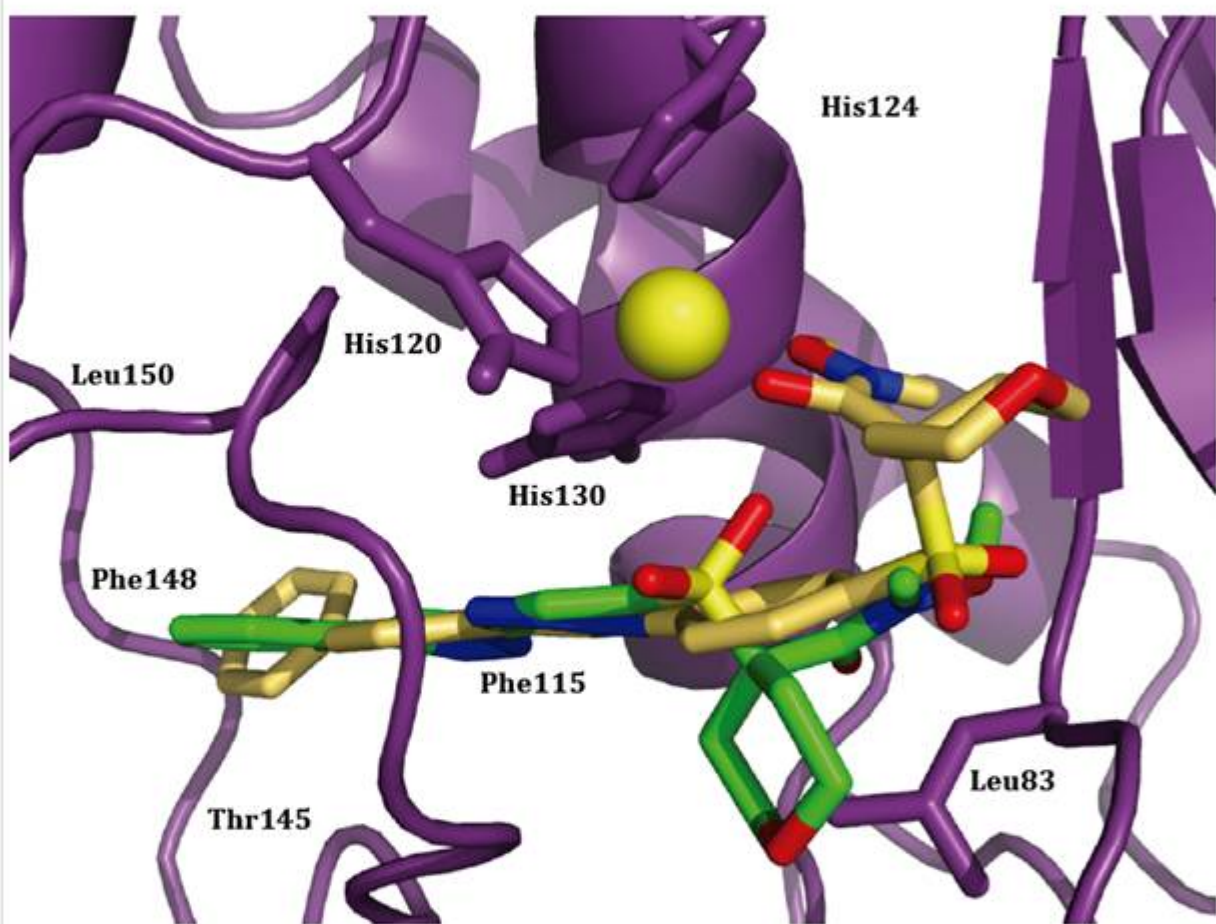
RANF

An. R. Acad. Nac. Farm.

Vol. 77. n. 4 2011

ISSN 1697-4271

Publicación electrónica
trimestral



Nicolás Forteza: el pintor y su tierra



Bartolomé Ribas Ozonas

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Recibido el 24 de octubre de 2011

e-mail: edicion@ranf.com

Nicolás Forteza es pintor destacado y de referencia en la pintura mallorquina del agua, costas y paisajes de Mallorca, como expresan los catálogos y sus numerosos cuadros, algunos de ellos en la exposición que ha tenido lugar en la Real Academia Nacional de Farmacia en el mes de octubre 2011. Su obra ha sido visitada con gran éxito en numerosas exposiciones anuales sin interrupción desde 1951 en los cinco continentes. Desde niño, Nicolás Forteza mostró sus cualidades por el dibujo y la pintura, aunque de profesión farmacéutico, intensificó su dedicación a esta desde que en 1980 tuvo que tomar la decisión valiente, pero dolorosa de “elegir” entre ambas actividades: seguir ejerciendo la práctica de la Oficina de Farmacia y la Pintura y se decidió por su Arte. Al dedicarse íntegramente a la pintura Nicolás hizo lo que le gustaba, que no es una receta fácil, sino una receta para una vida interesante, una decisión para esforzarse y ser feliz sin que sea una obligación. A pesar de ello, no se despegó de su amor al colectivo farmacéutico, siempre fue miembro activo, destacado y creativo, integrando Comisiones y Comités de todo tipo: científicas, culturales y sociales en la ciudad de Palma de Mallorca y en innumerables ciudades españolas cuando así fue requerido.

Nicolás Forteza fue homenajeado el pasado 4 de octubre 2011 por la Real Academia Nacional de Farmacia, Colegio de Farmacéuticos de Madrid y de las Islas Baleares y el Ateneo de Madrid. La Academia cumplió gozosa con el compromiso de honrar a farmacéuticos que por su trabajo, investigación o su Arte se lo merecen y Nicolás Forteza fallecido en 2010 es uno de ellos. Este pintor balear, distinguido en el Arte de la pintura, estaba en posesión de la “Medalla Carracido” categoría de plata, en posesión de numerosas condecoraciones y premios y conocía bien la Academia en la que está siempre presente para las generaciones futuras por su obra.

Su extensa obra está presente en numerosas instituciones y colecciones privadas, como la de SS.MM. los Reyes de España, Conde de Barcelona y SS.AA.RR los Príncipes de Asturias; en Colegios de Farmacéuticos de Bilbao, Valencia, Madrid, Sevilla, Barcelona, Málaga y Baleares, Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; en las Embajadas de España en Estocolmo, Londres, París, Luxemburgo y sus Consulados en Hannover y Paris; Spanish Institut de Londres, Gobierno y Consell Insular de Mallorca y de Ibiza, Banca March de Londres y Palma de Mallorca y de otras numerosas instituciones oficiales y privadas de Mallorca.

Es esta una ocasión para demostrar cuanto nos importan las personas queridas. Su larga vida le dio oportunidad de hacer las cosas bien, no solo para él sino para los demás, y así las hizo Nicolás para la belleza y el disfrute. Casado con la también farmacéutica María Dolores Aguiló Prieto. En la reciente exposición en la Real Academia Nacional de Farmacia pudimos observar numerosos cuadros reunidos de diversas instituciones y de particulares de Madrid. En ella se vieron óleos de paisajes, de la costa y mar balear, de olivos milenarios de Mallorca, el humedal gris de Alcudia y otros preciosos y majestuosos, cuyos paisajes parece que realmente se ven a través de una ventana.

Era un hombre dadivoso, no reparaba en el precio de sus cuadros y de su obra. Así, algunas hermosas pinturas se pueden ver en numerosas instituciones, algunas náuticas en el Real Club Náutico de Palma, del que fue su Presidente, en las ya señaladas anteriormente y en numerosos países de los cinco Continentes. Una de las premisas que Nicolás tenía, como me dijo personalmente, era su interés de que algunos amigos escogieran, tuvieran y disfrutasen algunos de sus cuadros en casa.

Podríamos hablar sobre su arte y su concepto y hacer una comparación con los colores de sus cuadros. Como un artista no muere, podemos decir que la obra de Nicolás Forteza tiene una faceta de excepcional interés en el ámbito de la pintura, y es la multiplicidad de su colorido especialmente en las hierbas, plantas y que en nuestro ambiente diríamos especies vegetales, como en el cuadro “Predio mallorquín”, que regaló a la Real Academia Nacional de Farmacia. Es un nuevo sistema de tratar el paisaje. Existe la región del espectro azul, verde, rojo... y, por otra parte, dentro de cada uno de los colores principales, sabía impactar con su pincel o espátula, una gama amplísima de tonalidades e intensidades. Como ejemplo, me explicó Nicolás en cierta ocasión, que en nuestra imaginación un objeto tenga el equivalente a un verde oscuro y brillante, otra sería un verde claro mate, un tercero un verde claro por efecto de la claridad del cielo o los reflejos donde se halla. Lo que puede observarse con los azules del mar y en el humedal gris, visto en la exposición ocurre lo mismo, dependiendo de su intensidad y brillo, pero principalmente en otro de especies vegetales, plantas y arbustos de colores llamado “Camino” que no pudo ser expuesto por su lejanía.

Nicolás, con su vida y obra, ha vivido y puesto en práctica lo que tanto los políticos de turno, como el Papa Benedicto XVI, que acaba de alabar en Alemania el ecologismo de la naturaleza y del cuerpo humano, que a su vez que “impacta en la naturaleza y la dignidad humana”, y de “la necesidad actual de volver al contacto con la Naturaleza, frente a un positivismo cerrado que no tiene en cuenta nada que no sea funcional”. Nicolás ha mostrado y elevado la Naturaleza en sus pinturas. En resumen, como otros pintores de la Naturaleza se adelantó al pensamiento joven, con su sensibilidad, sus sentimientos y aspiraciones humanas en conexión con ella, lo puso en práctica y por obra en sus cuadros, dándonos su ejemplo al elevar la Naturaleza y con ella la dignidad humana, congratulando nuestro espíritu con la belleza de la Creación.

Hoy día que todo se relaciona con la genómica, y solo con la obesidad se relacionan unos 250 genes, como nos habló nuestro académico doctor José María Ordovás, de la Harvard Medical School, a su vez de numerosos de ellos dependerán diversas funciones y estarán adscritas las pictóricas. Así pues como se descifrarán a través del genoma en el próximo futuro las patologías y su terapia, también lo serán las capacidades pictóricas, las musicales, poéticas y en definitiva las artísticas.

También como nos recordó nuestra académica doctora Ana María Pascual-Leone la importancia de las características epigenéticas, y Nicolás era de Mallorca, observamos que estas impactan no solo sobre nuestra hipersensibilidad, predisposición y herencia genética y también los usos y costumbres del lugar en el que se vive y la capacidad de disfrutar de determinado tipo de trabajos y del Arte. Hay mutaciones genéticas que se encuentran en todas las razas y lugares, algunas de frecuencia diferente, y otras que son más específicas, fruto tal vez de la casualidad o que funcionen precisamente para producir una mayor adaptación al particular medio ambiente. Y Mallorca por sus características, luminosidad y contrastes, ya se sabe, es tierra de pintores y otros artistas o escritores, no solo indígenas y nacionales sino inmigrantes o visitantes de muy diversos lugares. Nos congratulamos que Nicolás Forteza se sintiera español y mallorquín y decidiera estar donde tenía que estar junto a María Dolores. Amar a las personas significa darles la libertad de ser quienes decidan ser, y de estar donde decidan estar. Su Arte en Madrid es testigo de este pintor balear, que le hará inolvidable para las generaciones futuras.

Marie Sklodowska-Curie (1867-1934)



Ana Mª Pascual-Leone Pascual

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Recibido el 16 de noviembre de 2011

e-mail: edicion@ranf.com

En el presente año, se conmemora el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie. Creo, que no se puede conmemorar y honrar a Mme. Curie sin hablar de su vertiente humana en un tiempo, el nuestro, en el que las muchas cualidades de comportamiento que ella poseía parecen no cultivarse en este mundo globalizado en que vivimos y, ni siquiera, enaltecerse.



La foto que se ve a la izquierda del texto -muy poco conocida- muestra a Mme. Curie anciana poco antes de 1934 en que murió y me la regaló en 1963, un anciano, especie de conserje del Instituto del Radium, que había vivido allí siempre y había conocido de niño *a la Señora*. Su conversación preferida era hablar *de la Señora*, como él la llamaba, *la Madame*, de su gentileza, su trabajo incesante, y su amabilidad, y referirlo a los becarios extranjeros jóvenes que allí trabajábamos. Yo hice allí, en los dos primeros años de mi estancia postdoctoral en París, un Diploma de Estudios Superiores en el Instituto del Radium que defendí en la Sorbona,

sobre: *Fixation sur le protéines cellulaires du 1,2,3,4 dibenzanthracéne marqué par du radiocarbonate et du tritium* y publicado, posteriormente, en C.R. Acad. Sci, lo cual amplió enormemente mi tecnología de manejo de isótopos radioactivos y, en general, de tecnología punta en aquella época que yo necesitaba. Ello me permitió, además, observar con cierta sorpresa, que treinta años después de la muerte de Mme. Curie, en el Instituto del Radium, se hablaba y se recordaban continuamente

sus trabajos, su manera de dirigir el laboratorio, su carácter..., era increíble para mí, porque yo conocía su vida. Mi madre, Josefina Pascual, farmacéutica, a mis diez años me había regalado una biografía para niños extractada de la biografía escrita por Eva Curie, su hija pequeña, biografía que yo leí mucho más tarde de forma completa.

Cuando Marie nació en Varsovia (Polonia), llevaba un siglo dominada por rusos, alemanes o austriacos; en aquel momento, por rusos; reinaba en Rusia el zar Alejandro II "*Zar de todas las Rusias*". Los patriotas polacos y, sobre todo, la juventud, querían devolver la libertad a su país. Existían problemas políticos de enfrentamientos y persecuciones por toda Polonia. Ello explica el sentimiento de Marie, joven y adolescente, queriendo ayudar y sintiendo fuertemente la lealtad a su país y la necesidad de liberarlo. Dicha lealtad y fidelidad a su familia y a su país subsistió toda su vida. Se podría decir que su vida y sus estudios pueden calificarse de heroicos y fueron realizados en París. En Varsovia, la Universidad no admitía mujeres y ella los hizo a pesar de todo, pero siempre con la intención de regresar a Polonia.

Su padre, era profesor de Física y subdirector de un *Gimnasio* (Instituto de Enseñanza Media), pero los cargos iban y venían para los patriotas polacos en aquella Polonia dominada.

Marie, era la pequeña de cinco hermanos. Su madre murió cuando ella tenía diez años y también una hermana. Así que era una familia, finalmente, de tres hermanas y un hermano, con un nivel económico precario. Terminó su bachiller a los 17 años con Medalla de Oro (siempre desatacó por su inteligencia). Su hermana Bronia, quería estudiar Medicina, como lo estaba haciendo su hermano en Varsovia, pero Bronia debía marchar a París y para hacerlo fue estimulada por Marie. Por ello Marie, desde 1884 a 1888, ejerció de institutriz y envió a París dinero a su hermana. En 1888, la economía familiar, por un nuevo trabajo de su padre mejoró y comenzó a enviar dinero a Bronia y, por ello, Marie marchó a París en 1889 y se matriculó en la Facultad de Ciencias en dos licenciaturas, Matemáticas y Físicas. En 1897, había realizado las dos licenciaturas y la agregación, lo que le permitía dar clases, y además, había sido encargada por la Sociedad de Fomento de la Industria Nacional de Francia para realizar un trabajo sobre la imantación de los aceros, que terminó satisfactoriamente. Fue precisamente, buscando un lugar de trabajo más amplio para efectuar dicho encargo, cuando conoció a Pierre Curie, el cual le facilitó un espacio en la Escuela de Física y Química hacia 1886. Pierre tenía 35 años. Posteriormente, Marie vuelve a Varsovia, pero sigue su amistad y Pierre logra vencer su resistencia a salir de Polonia y se casan.

A partir de 1887, y después del nacimiento de su hija Irene, Marie piensa en el Doctorado. Explora temas y fija su atención en los trabajos de un físico francés, Becquerel. Ella y su marido los habían leído, pero Marie los relee con atención.

Este físico, había descubierto que las sales de uranio despedían, sin ser sometidas a la luz, rayos de una naturaleza desconocida. Becquerel descubrió un fenómeno que posteriormente, Marie le daría el nombre de radiactividad. ¿De donde proceden estos rayos y que naturaleza tienen? ese fue el tema de Marie para su Doctorado.

Los esposos Curie consiguen en la Escuela de Física un desván húmedo, lleno de trastos, para, en principio, los experimentos de Marie, a los cuales, finalmente, se une Pierre. Analizan los cuerpos conocidos y solamente el uranio y el torio son los que tienen radiactividad. Pero al examinar compuestos que contienen uranio o torio, ven que algunos tienen más radioactividad que la que corresponde a las cantidades de uranio o torio que poseen. Ven que los minerales que utilizan contienen una sustancia nueva, un nuevo elemento. Su primera comunicación es en la Academia de Ciencias, diciendo *que la peblendita, óxido de uranio, tiene un cuerpo nuevo dotado de una actividad poderosa*. La peblendita tiene una millonésima por cien de radio, pero los esposos Curie creían, cuando empezaron a analizar el mineral, que contenía el uno por cien. Estamos en 1902 y en 1903, puede, finalmente, defender su Tesis en la Sorbona, que se había retrasado por dar prioridad a sus investigaciones y recibe el Doctorado en Ciencias Físicas, pero, además, le conceden, por tres veces, en años sucesivos, el Premio Gœgner. También en 1903, por sus investigaciones sobre radiactividad, obtiene el Premio Nobel de Física junto a su marido Pierre Curie y Henri Becquerel y, además, la Real Institución Londinense admite a Marie a sus sesiones con Pierre Curie, siendo la primera vez que lo hace una mujer.

Pero en 1906, en un desventurado accidente de tráfico, muere Pierre Curie. Pierre Curie era un gran físico, muy conocido fuera de Francia por haber descubierto una ley de cristalografía “la ley Curie”, materia en la que había trabajado y publicado abundantemente. A su muerte, la Sorbona se pregunta quién podría sustituirle en sus clases y, finalmente, le encargan a Mme. Curie la Cátedra de Física de Pierre Curie. Por primera vez, la ocupa una mujer, considerando que es la más capacitada para ello. Su primer día de clase, con gran expectación en el anfiteatro, ella, plena aún de dolor, comienza su clase en el mismo punto que él lo dejó, sin ningún comentario, sin ninguna alusión, con austeridad científica. También sigue con ahínco la dirección de las investigaciones que estaban realizando. En 1910, publica su *Tratado de radiactividad*, sin embargo, no la admiten en la Academia de Medicina de París.

En 1911 le conceden el Premio Nobel de Química con sus trabajos posteriores a la muerte de Pierre. En 1912-14, se crea en París el Instituto del Radium que pasa a dirigir y coopera, como veremos, en la causa francesa en la Guerra Europea. En 1922, el Consejo de la Sociedad de Naciones la nombra Miembro de la Comisión Internacional de Cooperación Intelectual y la Academia de Medicina la nombra miembro sin haberlo solicitado, primera mujer que lo es. En

1923, recibe el Homenaje de Francia. La Fundación Curie, celebra el 25 aniversario del descubrimiento del radio y el Gobierno Francés decide unirse al homenaje. Las dos Asambleas votan por unanimidad una ley concediendo a la Sra. Curie *como recompensa nacional*, una pensión de 400.000 francos transferible a sus hijas. Todo ello, en justo homenaje nacional a una persona enormemente empobrecida por la guerra, en la cual colaboró y que, además, cedió su dinero del Nobel de Química a su país de adopción Francia. En 1925, regresa a Varsovia y pide ayuda, junto con su hermana Bronia, para la fundación de un Instituto del Radium en Varsovia. En 1932, se inaugura el Instituto del Radium de Varsovia. Y cuando en 1934 muere Marie Curie, no saben si es de anemia perniciosa, de leucemia, o de aplasia medular. Pero yo les quiero contar, que en 1963, durante mi estancia en el Instituto del Radium, visitó Paris el primer Ministro de Suecia y allí, en el Instituto, se expusieron todos los premios Nobel. Sin duda, de todos los pergaminos expuestos, los diplomas más bellos eran los de Pierre y Marie Curie y también el de Marie de 1911. Posteriormente, incluso el de Irene Curie y F. Joliot ya son diplomas de menos calidad artística. El de Irene Joliot-Curie y su marido lo recibieron, por haber descubierto la radioactividad artificial, veinticuatro años después del de su madre, y ella ya no vivía. Pero en aquella exposición expusieron, también, con un contador Geiger y protegido todo por plomo, el cuaderno de laboratorio de Marie absolutamente contaminado de radiactividad. Marie Curie murió de las radiaciones de las que ella protegía ya entonces a sus discípulos.

Su calidad científica, después de la enumeración que acabamos de hacer, se ve aún más potenciada por el entorno en que realizó su trabajo, por su falta absoluta de facilidades para efectuarlo, por sus carencias económicas y por las circunstancias personales y ambientales de su época. Condiciones importantes para verdaderamente valorar de forma justa un trabajo, la investigación, que forzosamente estará siempre condicionado por ellas. Pero Marie Curie dio, además, un ejemplo humano de solidaridad y austeridad que creo debe ser resaltado en nuestra época, con numerosas donaciones y actos de solidaridad durante toda su vida. Como ejemplo, cuando en 1903 Marie lee su Tesis sobre *Investigaciones sobre las substancias radioactivas*, deciden ambos no patentar la extracción del radio desde la peblenda, aunque el procedimiento ha sido totalmente establecido por Marie y, aunque un gramo de radio alcanza el precio de 750.000 francos oro. En consecuencia, comunican el procedimiento a sus muchos peticionarios, comenzando por los americanos, piensan que no hacerlo "*seria contrario al espíritu científico*" y renunciando por tanto a una fortuna.

En el acto de entrega de su Premio Nobel de Química en 1911, comenzó Mme. Curie su discurso "*He de recordar que los descubrimientos de radio y polonio han sido hechos por Pierre Curie de acuerdo conmigo*" podríamos decir; de acuerdo

con su espíritu científico. Por supuesto, el nombre de “polonio” al primer elemento que descubren fue puesto por Marie en honor a su país.

En la guerra de 1914, Marie se solidariza con su país de adopción, y habilita activamente con la ayuda de la Unión de Mujeres de Francia, y por sus conocimientos sobre rayos X, “*coches radiológicos*” preparados para poder detectar lesiones con rayos X, llegando al frente, e incluso condujo personalmente uno, mientras sus hijas permanecían a salvo en Bretaña.

Marie y Pierre Curie permanecieron siempre, a pesar de su fama, absolutamente apartados de periodistas o entrevistas, por su austeridad y por su necesidad de tiempo para el trabajo.

Después de la Gran Guerra y, sobre todo, posteriormente a la concesión de su segundo Premio Nobel, cuyo centenario estamos conmemorando, Marie pasó etapas muy difíciles por envidias y absoluta falta de dinero. Pero, en 1920, una periodista americana, Willian Brown Maloney, le dirigió a Marie la siguiente nota *“Mi padre, que era médico, me decía siempre que es imposible exagerar la escasa importancia de los seres. Pero hace veinte años que usted es importante a mis ojos y deseo verla durante unos minutos”*. Sin duda, dicha frase rompió el hielo, y Marie la recibió. Hicieron amistad, Marie viaja a América donde es muy agasajada y la periodista le pregunta finalmente ¿que desearía usted? y Marie le dice: *un gramo de radio para mis trabajos*. Después de la guerra, Francia estaba hundida, y el Instituto del Radium, necesitaba activar sus investigaciones. En América, consiguen el radio por suscripción popular y Marie hace constar en el documento de entrega que siempre será patrimonio del Instituto del Radium de París.

Por tanto, estamos conmemorando el Premio Nobel de una mujer excepcional, no solamente como científica sino como ser humano que dio un ejemplo a la humanidad de desprendimiento y solidaridad teñidos por una motivación científica inquebrantable.

Y por último, unas palabras de Marie Curie a sus hijas Irene y Eva:

“La vida no es fácil para ninguno de nosotros. Pero ¡qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en sí mismo. Hay que creer que se está dotado para alguna cosa y que esa cosa se debe alcanzar cueste lo que cueste”.

El Premio Lasker, la Medicina tradicional china y el descubrimiento de la Artemisina



José Miguel Ortiz Melón

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
Recibido el 7 de noviembre de 2011
e-mail: edicion@ranf.com

Los Premios Lasker son considerados habitualmente como la antesala de los premios Nobel en Medicina y Fisiología. Recientemente, el premio Lasker-DeBakey 2011 en Investigación médica ha sido concedido a la científica china que descubrió la Artemisina y su utilidad en el tratamiento de la malaria. La científica china **Tu Youyou** de la Academia de Ciencias Médicas de Pequín ha desarrollado una terapia que ha salvado a millones de personas, la mayoría de ellos, de países en desarrollo. Una combinación de fármacos basados en la Artemisina es hoy el tratamiento estándar de la malaria y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a la Artemisina y sustancias relacionadas en el catálogo de “Medicinas Esenciales”. Cada año, varios cientos de millones de personas contraen la malaria. Sin el tratamiento citado muchos mas de los que ya lo hacen actualmente, morirían. **Tu Youyou**, dirigió un equipo de científicos que transformaron una antigua medicina china en el agente antimalárico mas potente que existe en la actualidad.



Tu Youyou
China Academy of
Chinese Medical Sciences

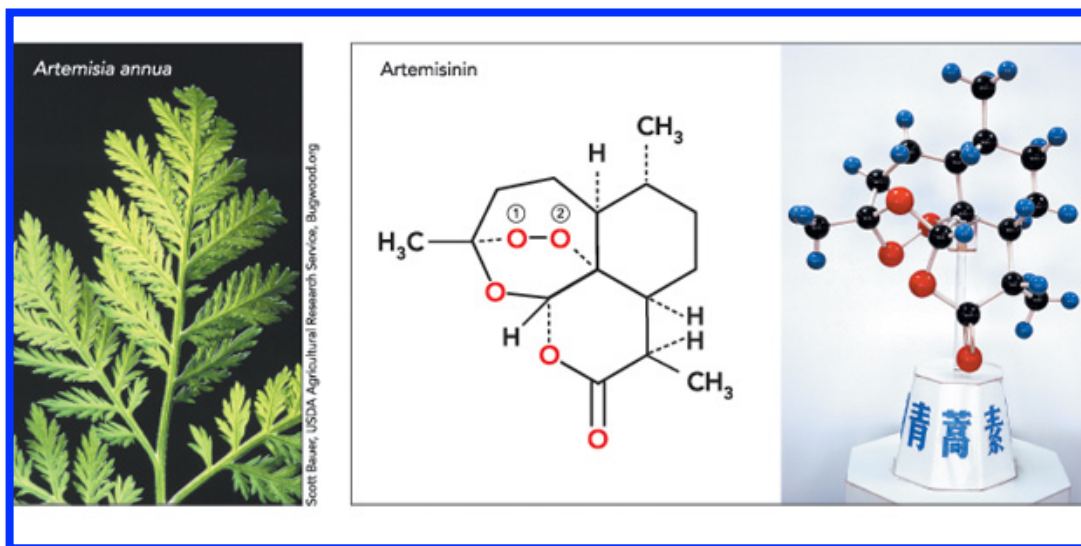
La malaria, ha sido y es una enfermedad devastadora para el ser humano. En el año 2008, el parásito que causa la enfermedad, el *Plasmodium*, infectó a 247 millones de personas y causó al menos un millón de muertes. Los niños, especialmente en los países del África subsahariana, fueron los mas afectados. Los ciudadanos de cerca de 100 países, especialmente de Asia, Iberoamérica y Oriente Medio lo están permanentemente por este parásito así como viajeros de todo el mundo. Los síntomas son por lo general fiebre, dolor de cabeza y vómito. La malaria se convierte rápidamente en enfermedad mortal al interrumpir el aporte de sangre a los

órganos vitales. El diagnóstico temprano y el tratamiento reducen la incidencia, previenen la muerte y cortan la transmisión.

En los años 1950 y posteriores, la Organización Mundial de la Salud inició un proyecto para erradicar la malaria. Tras un cierto éxito, la malaria rebrotó en muchos sitios, debido a la aparición de parásitos resistentes a los fármacos utilizados, como la cloroquina, que había sido empleada hasta entonces con éxito y había controlado la expansión de la enfermedad.

Al comienzo de la Revolución Cultural China, en los años 1960, el Gobierno Chino lanzó un proyecto secreto, de carácter militar, dirigido a encontrar un remedio para combatir el azote mortal de la malaria. China estaba motivada especialmente para encontrar un remedio, no solo por ser un problema importante para el propio país sino también, porque el Gobierno de Vietnam había solicitado su ayuda, en un momento en el que Vietnam se encontraba en guerra y la malaria hacía estragos entre la población civil y militar. La operación, denominada Proyecto 523 (por el día en el que fue anunciada, 23 de mayo de 1967) tenía por objeto combatir la malaria resistente a cloroquina. La naturaleza clandestina de la empresa y el clima político reinante en China creó una situación en la que no se permitía la publicación de trabajos científicos, de manera que la mayor parte de los avances realizados quedaron ocultos a la comunidad científica internacional y muchos detalles son todavía un misterio. **Tu Youyou**, fue nombrada Jefe del Proyecto 523 en su Instituto, en el que investigadores de la Medicina tradicional china trabajaban codo con codo, con modernos químicos, farmacólogos y otros científicos, presididos por el mandato de Mao Tse Tung de “*explorar y mejorar el gran tesoro*” de la Medicina China tradicional. Explorando viejos textos y remedios populares en busca de posibles pistas, el grupo de **Tu** y cols. obtuvieron hacia 1971, 380 extractos procedentes de más de 200 plantas. Los investigadores ensayaron la posibilidad de que alguno de estos extractos pudieran eliminar el *Plasmodium* de la sangre de ratones infectados con el parásito. Uno de los extractos pareció particularmente prometedor. Se trataba de material procedente de la planta *Artemisia annua* (Quinghao en chino) que resultó capaz de inhibir el crecimiento del parásito en animales. Sin embargo, estos esperanzadores resultados no resultaron ser muy reproducibles. Rebuscando en la literatura **Tu** y su equipo encontraron poco después, que la primera descripción de Quinghao databa de un documento de hacia 2.000 años llamado “*52 Recetas*” que detalla el uso de hierbas para combatir hemorroides. **Tu** y colegas, encontraron un pasaje referido a la capacidad de Quinghao para curar la malaria que decía “*Toma un puñado de Quinghao, remójalo en dos litros de agua, cuela el líquido y bebe*”. **Tu**, recapacitando sobre este texto, se dio cuenta que el procedimiento estándar de hervir y extraer a temperatura elevada podía destruir el ingrediente activo. Partiendo de esta idea, **Tu** rediseñó el proceso de extracción llevándolo a cabo a

baja temperatura y empleando el éter como solvente. Asimismo, eliminó una porción ácida del extracto que no contribuía a la actividad antiparasitaria, localizó el material activo en las hojas y mejoró la recolección de la planta con objeto de optimizar el rendimiento. Estas innovaciones, aumentaron la potencia de la sustancia activa y rebajaron su toxicidad y en 1972 **Tu** describió que el extracto vegetal era capaz de eliminar el *Plasmodium* de la sangre de ratones y monos. Poco después, **Tu** y su equipo probaron la efectividad de la sustancia en 21 personas con malaria en una isla del sudeste de China. Aproximadamente, la mitad de los pacientes fueron infectados con *Plasmodium falciparum* el más mortífero de los parásitos y aproximadamente la otra mitad con *Plasmodium vivax* la causa más común de la variante de la enfermedad que se caracteriza por fiebres recurrentes. En ambos grupos la fiebre desapareció rápidamente tras el tratamiento así como los parásitos sanguíneos. Durante ese tiempo, **Tu** comenzó a purificar el componente activo utilizando la cromatografía para separar componentes de los extractos. En Noviembre de 1972, obtuvieron la sustancia pura. La denominaron Qinghaosu (el principio del Qinghao) que corresponde a la actual denominación de artemisina en el mundo occidental. **Tu** y colegas, determinaron posteriormente la estructura que resultó ser la lactona de un sesquiterpeno con un grupo peróxido, es decir, una estructura totalmente diferente de cualquier otra sustancia conocida hasta entonces con propiedades antimaláricas. Estudios posteriores, demostraron que la porción peróxido es esencial para su efecto letal sobre el parásito



Ensayos clínicos subsiguientes sobre 529 casos de malaria, confirmaron que el cristal que Tu y cols habían encontrado proporciona la actividad antimalárica. Muchos científicos de otros institutos se unieron al proyecto para mejorar los procedimientos de extracción y llevar a cabo ensayos clínicos. La primera descripción en inglés sobre artemisina data de 1979. Por entonces, era costumbre en China, que los trabajos científicos publicados fueran anónimos de manera que

la autoría de **Tu** y cols permaneció algún tiempo sin el debido reconocimiento. El trabajo no obstante, llamó la atención internacional. En Octubre de 1981, el grupo de trabajo sobre quimioterapia de la malaria auspiciado por la OMS y el Banco Mundial invitaron a **Tu** a presentar su descubrimiento en un congreso. Su charla provocó una respuesta entusiasta. **Tu** habló no solo de la artemisina sino también de algunos derivados como la didihidroartemisina, un compuesto derivado generado por ella, que tiene diez veces mas de potencia y reduce el riesgo de recurrencia. Este compuesto proporcionó la base de otros fármacos derivados de artemisina.

En 1980, Keith Arnold de la Fundación Roche para Extremo Oriente se unió a Li's y dos años mas tarde publicaron el primer ensayo clínico masivo de artemisina en una revista internacional occidental. El mismo grupo llevó a cabo estudios comparando la artemisina con los agentes antimalaria mas conocidos . La Artemisina mostró una mayor efectividad sin añadir efectos secundarios.

Casi todos los nuevos fármacos antimalaria que habían sido empleados con anterioridad se caracterizaban por mostrar la capacidad de disminuir la incidencia de la enfermedad, pero poco después los parásitos dejaban de ser susceptibles, es decir, se hacían resistentes al tratamiento. En este punto, las cifras de incidencia y muertes empezaban de nuevo a subir. En este contexto desgraciadamente, la artemisina no ha sido una excepción, bolsas de resistencia a compuestos basados en artemisina han empezado a ser detectados en el oeste de Camboya. Para evitar la resistencia, los pacientes suelen tomar dos fármacos que atacan al parásito de diferentes maneras y desde 2006, la OMS desaconseja emplear un único fármaco contra la malaria. La organización recomienda ahora varios tratamientos combinados todos los cuales contienen un compuesto basado en la artemisina y otro no relacionado químicamente.

En el año 2001, la OMS firmó un acuerdo con la firma Novartis fabricante de una de estas combinaciones llamada Coartem, que consiste en artemether y lumefantrina, otro agente antimalaria que fue sintetizado originalmente en la Academias de Ciencias Militares de Pequín. Novartis suministra gratuitamente este compuesto a los sistemas de Salud Publica de los países en los que la enfermedad es endémica.

En resumen, **Tu Youyou** ha sido pionera de un nuevo tratamiento contra la malaria que ha beneficiado a millones de personas. Aplicando técnicas modernas y rigor científico a una herencia milenaria de la Medicina China tradicional la cual puede decirse que continua extendiendo su riqueza en el siglo XXI.



Jesús Pintor Just

Académico Correspondiente. Editor asociado.

e-mail: edicion@ranf.com

En esta sección pretendemos llamar la atención sobre artículos publicados en revistas científicas extranjeras de alto nivel en el campo de la farmacia, farmacología y patología. Es imposible acceder a todo lo publicado en estas áreas por lo que en esta sección se pretende dar unas pinceladas de lo verdaderamente novedoso que se puede encontrar en la literatura científica. Se trata de un breve comentario sobre cada uno de los artículos en cuestión junto con su referencia, con el objeto de que el lector pueda buscar y acceder al texto completo si es de su gusto.

Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans. Breitbach et al., (2011) Nature, 477, 99-104

Existen numerosas estrategias para abordar el tratamiento del cáncer en los seres humanos. Desde las estrategias más clásicas a las más modernas, todas ellas presentan numerosos inconvenientes. El empleo de pequeños péptidos así como el uso de los ARN de interferencia para el tratamiento de tumores, como tratamientos más novedosos, no han conseguido ser más eficaces en las células cancerígenas que en los tejidos normales. Para tratar de mejorar esta carencia y por medio de la manipulación de un virus de la viruela, se ha podido mejorar la eficacia y selectividad de los varios tratamientos. En este sentido, por medio del poxvirus JX-594 modificado para la expresión de transgenes, se ha podido demostrar que la infección con este virus es buen método para el tratamiento del cáncer. JX-594 infecta selectivamente, se replica y expresa los productos de los transgenes que porta en las células cancerígenas tras su inyección intravenosa y todo ello de una manera concentración dependiente. Todos los tejidos normales no se ven afectados clínicamente por el poxvirus, lo cual puede permitir un tratamiento más agresivo sobre las células tumorales. Esta estrategia abre la posibilidad de múltiples funciones y de la aplicación de nuevos productos que podrán expresarse selectivamente y a altas concentraciones en los tumores humanos. Además, puede permitir el marcaje de las células tumorales metastáticas. Esto resultará de gran ayuda para los abordajes de tipo quirúrgico al permitir con facilidad detectar las células cancerígenas frente a las normales.

mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. Li et al., (2011) Science, 329, 959-964

La rápida respuesta de los antidepresivos, después de la administración de ketamina en el tratamiento de pacientes con depresión crónica, sugiere un posible nuevo enfoque para el tratamiento de los trastornos psicológicos y psiquiátricos. La depresión, que puede ser tratada con diversos tipos de fármacos que tardan semanas en mostrar su efecto, puede ser mejorada con el empleo del anestésico/relajante ketamina, que es un antagonista de los receptores de NMDA de glutamato y que ha sido utilizado para pequeñas cirugías, aunque recientemente se haya observado un aumento en su consumo como droga entre los jóvenes. El estudio del efecto de la ketamina en ratas, demuestra que mejora el comportamiento de las mismas frente a la depresión, ya que acelera el establecimiento de las sinapsis cerebrales, por medio de un proceso denominado sinaptogénesis. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta acción de la ketamina no habían sido identificados hasta la fecha. Se ha podido comprobar que la ketamina activa rápidamente la ruta intracelular del mTOR, lo que aumenta las proteínas sinápticas de señalización e incrementa a su vez el número y la función de las sinapsis de las neuronas de la corteza pre frontal de las ratas. Por otra parte, el bloqueo de la vía de señalización mTOR impide el efecto que produce la ketamina, variando por completo tanto la sinaptogénesis como las respuestas de comportamiento en los modelos de la depresión. En conjunto, no sería de extrañar que en un futuro los tratamientos para la depresión se vean suplementados con ketamina para permitir una recuperación más rápida de los pacientes.

The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestindependent manner. Poulin et al., (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107, 9440-9445

La degeneración del sistema colinérgico, está considerada como la base patológica que subyace en el déficit cognitivo que presenta la enfermedad de Alzheimer. Esta característica de la patología, se cree que se encuentra asociada a una pérdida de señalización intracelular relacionada a su vez con los receptores colinérgicos muscarínicos del subtipo M1. Sin embargo, estudios recientes han puesto en duda si este es el principal receptor colinérgico relacionado con el aprendizaje y la memoria en el hipocampo. Se ha descrito un mecanismo alternativo, en el cual los componentes colinérgicos implicados serían los receptores del tipo M3. Estos receptores se expresan en numerosas regiones del cerebro incluyendo el hipocampo. La relevancia de este tipo de receptor muscarínico en el déficit cognitivo, ha sido posible entenderla gracias al empleo de ratones *knock-out* y *knock-in* del receptor, que muestran un déficit en el condicionamiento del miedo, en el aprendizaje y en la memoria. El mecanismo

utilizado por los receptores muscarínicos M3 en este proceso, implica la fosforilación de los receptores tras la administración del agonista, pero también la fosforilación de los receptores en los experimentos de condicionamiento frente al miedo. Este descubrimiento es relevante, pues una de las líneas de ataque frente a la enfermedad de Alzheimer es la estimulación colinérgica por medio de inhibidores de la acetilcolinesterasa. El receptor M3 está acoplado a una proteína Gq/11, sin embargo su fosforilación no afecta significativamente al acoplamiento entre el mismo y la proteína Gq/11, que tiene mucho que ver con el mecanismo de internalización dependiente de arrestina. A la luz de estos resultados, parece plausible que ligandos que afecten a la señalización del receptor muscarínico M3 a través de las vías de fosforilación / arrestina (proteína codificada en humanos por el gen *arrb1*) podrían tener un beneficio clínico en el tratamiento de los trastornos cognitivos.

Biotecnología: presente y futuro



José María Sánchez Montero

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Recibido el 11 de noviembre de 2011

e-mail: jsanchez@farm.ucm.es

En la actualidad, la palabra Biotecnología es de uso común. En el momento en que empiezo a escribir este artículo, en el buscador Google encuentro 10.800.000 resultados, lo que significa que el término, además de estar presente en numerosos foros de debate, tanto en prensa como en televisión y radio, se ha incorporado a nuestro vocabulario.

El interés que ha despertado la Biotecnología en los medios académicos y empresariales, ha conducido a una proliferación de definiciones consecuencia directa de su observación desde diferentes enfoques, que tienen en común el empleo de seres vivos, sus procesos o productos para la obtención de beneficios mediante la modificación de estos y la de su entorno. La OCDE, define la Biotecnología como: *“La aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, así como también a partes, productos y modelos de los mismos, para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios”* o dicho coloquialmente, sería un conjunto de técnicas y tecnologías muy sofisticadas, que están sustituyendo a las metodologías clásicas, permitiendo resultados más inmediatos y posibilitando abordar nuevos retos impensables hasta hace poco tiempo. Entre esos retos, se encuentran la mayoría de las líneas de investigación en biotecnología dirigidas a resolver problemas de salud. Al tratarse de una tecnología, puede aplicarse a una gran cantidad de áreas o sectores independientes de la salud, como son la agricultura, la alimentación, el medio ambiente, la producción industrial o la energía. Por tanto, la Biotecnología no es en sí misma una ciencia, es un enfoque multidisciplinar que involucra varias disciplinas y ciencias (biología, bioquímica, genética, virología, agronomía, ingeniería, química, y medicina, entre otras) y representa una considerable diversidad de actividades industriales.

Como consecuencia, la Biotecnología va a tener un impacto global a tres niveles:

- 1.- **Naturaleza**, ya que al tratarse de una tecnología, puede aplicarse a una gran cantidad de áreas o sectores como son la medicina, industria farmacéutica, agricultura, alimentación, medio ambiente, producción industrial o energía.
- 2.- **Alcance**, pues la población demanda a lo largo de su vida atención sanitaria de calidad, alimentos saludables y una adecuada gestión y conservación de los recursos naturales, así como del medio ambiente.
- 3.- **Economía**, ya que puede considerarse uno de los principales motores del crecimiento económico mundial tanto en economías desarrolladas como en economías emergentes.

La Biotecnología se clasifica siguiendo una escala de colores que es meramente orientativa en: roja, verde, blanca, gris y azul. A modo de recordatorio, detallamos a continuación las competencias de cada color:

1. **Biotecnología roja:** Se refiere a las aplicaciones biotecnológicas en las áreas de salud humana y animal. Incluye tecnologías como el diagnóstico molecular, la ingeniería celular, nuevas moléculas terapéuticas de origen biotecnológico y la terapia génica.
2. **Biotecnología verde:** Se refiere a las aplicaciones de la biotecnología en agricultura y agroalimentación. También, se incluye la investigación y obtención de plantas genéticamente modificadas, como son las plantas transgénicas.
3. **Biotecnología blanca:** Está relacionada con la utilización de sistemas biológicos para la fabricación, transformación o degradación de moléculas, gracias a procesos enzimáticos y fermentativos, para aplicaciones industriales en sectores como el de los materiales, químico y energético. En estos casos, los procesos biotecnológicos se emplean como alternativa a procesos químicos convencionales, lo que conlleva ventajas económicas y medioambientales. La importancia de la biotecnología blanca para una industria más sostenible, ha sido repetidamente señalada por entidades, como la Comisión Europea o la OCDE, siendo uno de los retos de la Plataforma Europea para la Química Sostenible.
4. **Biotecnología gris:** Se centra en las aplicaciones ambientales, creando soluciones tecnológicas sostenibles que ayudan a proteger el medio ambiente. Como ejemplo de lo dicho estaría la bioremediación.
5. **Biotecnología azul:** Se refiere a las aplicaciones de la biotecnología de origen marino. Por ejemplo, búsqueda de sustancias de interés biomédico a partir de organismos marinos.

La industria química, fabrica los productos que garantizan nuestra calidad de vida, desde las necesidades más básicas, como la salud, la alimentación o la higiene, hasta aquéllas que nos permiten disfrutar de un mayor bienestar. Sin las

aportaciones de la química, nuestra esperanza de vida apenas superaría los 40 años, ya que es esta ciencia la que cura nuestras enfermedades, multiplica el rendimiento de las cosechas y nos permite disponer de agua potable. Durante décadas, estos procesos se han realizado sin tener en cuenta su repercusión en el medio ambiente, siendo en muchos casos muy contaminantes. Ahora, tenemos que asumir el desafío de que estos productos, que hacen nuestra vida más cómoda, puedan ser preparados a través de procedimientos no contaminantes, siguiendo los principios de la Química Sostenible (Green Chemistry según la terminología utilizada en Norteamérica).

La Química Sostenible, puede definirse como *el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas*, y esta Química contempla el uso de biocatalizadores, lo que la une directamente con la Biotecnología Blanca o industrial y por tanto estaríamos hablando de procesos Biotecnológicos.

En estos casos, los procesos biotecnológicos se emplean como alternativa a procesos químicos convencionales lo que conlleva ventajas económicas y medioambientales.

La Biotecnología Blanca, es un campo en auge de la Biotecnología moderna al servicio de la industria en general y de la Industria Farmacéutica en particular, relacionada con la utilización de sistemas biológicos como células enteras (hongos, levaduras, bacterias, así como enzimas) y puede utilizarse para producir productos de interés en la Industria Farmacéutica. Entre estos, podemos citar los biocatalizadores, que son eficaces y selectivos para producir antibióticos modificados, fármacos homóquiales, etc.

La transformación de una sustancia en otra, se lleva a cabo en la naturaleza mediante la utilización de enzimas para aumentar la velocidad del proceso. La utilización de enzimas con sustratos no naturales, es lo que denominamos Biocatálisis. También, hay que indicar que las enzimas producen de un modo específico y selectivo únicamente uno de los isómeros posibles, que se obtendrá de forma enantiopura. La separación de estos enantiómeros, es de crucial importancia cuando se pretende utilizar estos compuestos como posibles fármacos, ya que las propiedades pueden ser muy diferentes, pudiéndose dar el caso de que uno de los enantiómeros produzca un efecto beneficioso, mientras que el otro sea altamente perjudicial para el organismo. Para ilustrar esta idea, solo tenemos que retrotraernos al triste caso de la talidomida. La diferente actividad farmacológica de los dos isómeros ópticos, hicieron que la Agencia Europea del Medicamento, así como la FDA americana, solo acepte desde el año 1992 el isómero que posee actividad farmacológica, imponiendo severas restricciones en el caso de mezclas racémicas. Cabe indicar en este sentido, que de los diez medicamentos mas

vendidos en España, siete son compuestos ópticamente activos. En la obtención de estos fármacos se ha usado una biotransformación en algún paso.

La utilización de enzimas *in vitro*, ofrece una alternativa al proceso químico en unas condiciones más sostenibles y menos contaminantes. Las enzimas, consumen menos agua, menos productos de partida y menos energía que los mismos procesos catalizados por catalizadores convencionales. El impacto medioambiental es menor, obteniéndose productos más puros y a menor coste. La naturaleza altamente específica de las enzimas, significa que los procesos biológicos no sólo requieren menores aportaciones de productos químicos, sino que también producen flujos de residuos menores y más manejables. Para ilustrar lo anteriormente dicho, podemos poner como ejemplo la obtención del ácido 6-aminopenicilánico, conocido como 6-APA y utilizado como intermedio en la síntesis de una gran variedad de antibióticos. La síntesis de 1Kg de 6-APA, mediante un proceso químico convencional, conlleva la utilización de 20,4 Kg de reactivos, mientras que ese mismo Kg de 6-APA puede obtenerse mediante procedimientos biotecnológicos, a partir de 0,09 Kg de amoníaco y 2 litros de agua.

Este auge de la Biotecnología, ha venido acompañado por el hecho de que las compañías farmacéuticas encuentran cada vez más difícil desarrollar y sacar al mercado nuevos productos. El número de fármacos aprobados cada año ha disminuido desde 1996, mientras que los gastos de I+D han aumentado enormemente.

A pesar del alcance global de la Biotecnología sobre casi todos los organismos vivos, es la Biotecnología verde la que registra mayor número de entradas al hacer una búsqueda en Google. Una búsqueda en Science Direct, para ver los artículos publicados en este campo, también la deja en primer lugar respecto a las demás. En este sentido, cabe indicar el interés por el presente y futuro de los alimentos transgénicos que ha demostrado tener un alcance diferente en la opinión pública. Así, en los países del primer mundo como EEUU y Europa, hay un creciente interés por el tema, además de cierto conocimiento de la materia, mientras que en otros países del tercer mundo, la población es desconocedora en general de las implicaciones del tema. Ese desconocimiento, es la excusa fundamental para presentar a estos avances como la única alternativa capaz de garantizar las necesidades crecientes de alimentos en un futuro próximo, así como augurar una disminución de costes que se reflejará en alimentos baratos para todo el mundo. Otra razón esgrimida para su utilización, es presentar como inviable el desarrollo de las nuevas técnicas de agricultura como aporte a la creciente demanda de alimentos. A veces, se dan interesantes contradicciones entre la ayuda donada por países del primer mundo y sus receptores, que suelen ser países del tercer mundo en los que las ayudas, en muchos casos, están más orientadas a acallar la voz de nuestras conciencias. Así, podemos poner como ejemplo la

importante polémica surgida entre Estados Unidos y varios países centroafricanos: Zimbabwe, Mozambique, Zambia, Malawi, Suazilandia y Lesoto más la Unión Europea, enfrentados a una crisis humanitaria. La ayuda alimentaria donada por Estados Unidos a estos países, contenía cereales transgénicos, lo cual hizo que varios de aquellos la rechazaran por temor a sus posibles efectos en la salud, en el medio ambiente y por posibles consecuencias en la introducción de este tipo de semillas en sus cultivos, que tienen como principal comprador a la Unión Europea, la cual mantiene unos rígidos controles frente a los transgénicos. Ciertamente, es un debate que está a la orden del día, cuando son miles de personas las que aún mueren de hambre cada año.

En 1970, el Premio Nobel de la Paz Norman Borlaug, decía: *"Los más grandes males que acechan a nuestra tierra son la ignorancia y la opresión, y no la ciencia, la tecnología o la industria, cuyos instrumentos, cuando se manejan adecuadamente, son herramientas indispensables para salvar la sobrepoblación, el hambre y las enfermedades mundiales"*.

Volviendo al tema *transgénico*, es evidente que es polémico, pero este no se aplica exclusivamente para los alimentos. Se refiere, a todo organismo modificado o manipulado en su genoma, para producir o expresar una característica distinta a aquellas propias de su especie. Aunque ese tema lo trataremos posteriormente. Se habla de productos transgénicos cuando éstos se obtienen, precisamente, modificando algún organismo. Las ventajas de ello son numerosas y van desde la resistencia a las plagas, en el caso de las verduras, hasta la producción de órganos para trasplantes en humanos. En los últimos años, la ciencia ha dado grandes avances gracias a bacterias, levaduras y animales transgénicos. Se han podido estudiar enfermedades como el SIDA y el cáncer y en muchos casos, hemos podido producir medicamentos y vacunas en una mayor cantidad y calidad. Recientemente, se ha visto en los medios de comunicación un manifiesto en defensa de la biotecnología agraria, firmado por un total de 25 premios Nobel y más de 3.400 científicos internacionales de prestigio. El documento, promovido por AgroBio World, defiende el uso de la modificación genética en las plantas, como una forma segura para ayudar a la conservación del medio ambiente, prevenir el hambre y la pobreza en el tercer mundo, incrementar la productividad de los cultivos, así como lograr una mayor seguridad nutricional en los alimentos. *"La modificación responsable de genes de plantas no es nada nuevo ni peligroso. (...) La adopción de un gen nuevo o diferente usando técnicas de ADN recombinante a un organismo no ocasiona riesgos nuevos ni riesgos más elevados en comparación con la modificación de organismos mediante métodos tradicionales"*, afirma el documento. Los firmantes, avalan que los cultivos transgénicos pueden ayudar a *"prevenir la degradación del medio ambiente, ayudar a prevenir el hambre y la pobreza en el tercer mundo, proporcionar más productividad agrícola y más seguridad"*

nutricional". El documento, concluye que los firmantes apoyan rotundamente el uso de ADN recombinante como una herramienta potente para el logro de un sistema agrario sostenible y productivo. *"Apoyamos a los legisladores que usan principios científicos apropiados para regular productos obtenidos mediante ADN recombinante"*. Sobre todo, sería interesante saber la opinión de aquellos millones de personas que pasan y que mueren de hambre.

El interés despertado por la Biotecnología, se debe a muchas razones ya que además de los biofármacos actualmente en uso, se están inventando nuevas medicinas en cantidades ilimitadas; podrá ayudar a prevenir enfermedades a través de nuevas técnicas de diagnóstico genético, multiplicar plantas con propiedades predeterminadas (mayor contenido de ciertos ácidos grasos esenciales, nuevas fibras, etc.), cambiar ciertas características de plantas y animales, destruir residuos altamente contaminantes, alimentos con nuevas propiedades y características, nuevos materiales, etc. Es decir, podrá cambiar nuestra visión del mundo actual. Son variados los ejemplos concretos que se pueden dar: cultivos de soja genéticamente resistentes a herbicidas; nuevos fármacos—como Eritropoyetina— para aumentar los glóbulos rojos en pacientes con enfermedades renales, o vacuna contra la Hepatitis B; detección temprana de enfermedades genéticas o determinación de filiaciones de personas. Pero tal vez, son los estudios sobre el Genoma Humano (Genómico) y la clonación de animales superiores, los que demuestran el alto grado de evolución de las ciencias biológicas y de la Biotecnología. En concreto, el proyecto Genoma Humano ha sido una de las grandes aventuras de la ciencia contemporánea en la que un consorcio internacional con una dotación de 3.000 millones de dólares, afrontó el objetivo de determinar la secuencia de pares de bases que componen el ADN, en un plazo que se fijó en 15 años. Stephen Hall, en un artículo titulado la "revolución genómica" manifiesta que *"la comunidad científica se halla desanimada y dividida"*. En realidad, no existen dudas al proyecto genómico, ya que sobre él hay unanimidad en que ha supuesto un cambio radical sobre la forma para la realización de la investigación biomédica. El problema, radica en que los estudios derivados del proyecto genómico no han alcanzado los resultados médicos augurados hace un decenio.

Grandes especialistas en el ámbito de la oncología, reconocen que en comparación con los recursos invertidos los beneficios aportados por la genómica en este campo han sido modestos. El problema, se cifra en la pregunta de si el modesto impacto médico de las investigaciones se debería a la ineficacia de la estrategia empleada, que se ha basado en la hipótesis de que ciertas variantes frecuentes tendrían una mayor presencia en los individuos con una determinada enfermedad. Esta cuestión, ha abierto una brecha en la comunidad científica. Hay expertos, entre los que destaca Eric S. Lander, del Instituto Tecnológico de

Massachusetts, que defienden la eficacia de la estrategia de las variantes frecuentes. Aunque la gran mayoría de las variantes frecuentes no han arrojado luz sobre la biología de las enfermedades.

El debate se centra en la necesidad de un método alternativo para resolver el problema de la "*heredabilidad perdida*". Otro enfoque es el de dirigir el punto de mira a las "*variantes raras*", concepto que no es fácil de distinguir del de variantes frecuentes. Bodmer propone que "*rara*" hace referencia a una mutación que afecta a entre el 0,1 y el 1-2 % de la población; frecuencia que está por debajo de la resolución que ofrecen los estudios actuales de asociación del genoma completo. Parece que hay que trascender la genética tradicional, dada la complejidad molecular del genoma: regiones no modificantes, epigenética y sus señales, y que es fundamental comparar secuencias de genomas completos, para lo que se necesita el recurso de la técnica de nueva generación de técnicas de secuenciación rápida y barata.

Por otro lado, un grupo creciente de biólogos cuestionan la validez de la hipótesis de las variantes frecuentes; entre ellos figuran científicos tan relevantes en genética médica como Mary-Claire King y Jon McClellan, de la Universidad de Washington y Walter Bodmer. La estrategia seguida por los expertos en genómica que abrazaron la hipótesis de las variantes frecuentes, se orientó a identificar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP de su nombre en inglés, "single nucleotide polymorphism") y a examinar los SNP dispersos que suelen existir entre las personas, para determinar las versiones predominantes entre quienes padecen ciertas enfermedades. A continuación, los SNP asociados estadísticamente a la enfermedad permitirán identificar variantes génicas cercanas (heredadas junto con los marcadores) que serían responsables de la enfermedad.

El Proyecto genoma humano (PGH), va a constituir una base importante de la Medicina del futuro. En la actualidad, podemos decir que se ha concluido una primera etapa, ya que la segunda es el proyecto proteoma humano o Proteómica. Craig Venter, el científico que presentó, hace ya 10 años, el genoma humano en la Casa Blanca ante Bill Clinton, ha dado un paso más hacia la creación de vida. Tras más de 15 años de trabajo, él y su equipo lograron fabricar en el laboratorio el ADN completo de la bacteria 'Mycoplasma mycoides' e introducirlo en una célula recipiente de otra especie llamada 'Mycoplasma capricolum'. Este trabajo, publicado en la revista 'Science', trata de la primera vez que un investigador crea, con todas las implicaciones que esta palabra tiene, una forma de vida sintética, cuyo material genético procede de cuatro botes de productos químicos. Para lograrlo, los investigadores fabricaron las unidades básicas del ADN de la bacteria 'Mycoplasma mycoides' y las ensamblaron como si de un rompecabezas se tratase. Una vez montado el complicado puzzle, vaciaron una célula de otra especie de bacteria e introdujeron el código genético sintético en la célula recipiente. Sin

entrar a debatir sobre la ética, la importancia de la Biotecnología en la Medicina del Futuro, que estudia el uso de la biotecnología en la salud humana para obtener diagnósticos, desarrollar tratamientos o determinar el futuro de esos tratamientos, está suficientemente demostrada.

El tema de la salud humana, lidera el sector de la Biotecnología, ya que supone el 70% de los estudios sobre este ámbito, teniendo a la célula como fábrica, el uso del sistema inmune como defensor frente a 'enemigos' concretos causantes de enfermedades, el desarrollo de medicamentos muy específicos o el uso del material genético y de los tejidos para la reparación de complicaciones en el organismo.

La reproducción y manipulación de embriones humanos y la fecundación *in vitro*, ha posibilitado tener descendencia a millones de personas, aunque como contrapartida se haya generado un debate bioético incesante entre los partidarios y detractores de la utilización de esta técnica. La investigación genética, ha realizado un enorme avance en el diagnóstico genético pre implante, que ha generado un debate ético añadido. En nuestro país, solo se aplica en casos de enfermedades genéticas graves. La selección de embriones con fines terapéuticos, ha permitido el nacimiento de niños concebidos para curar a un hermano. Los beneficios para la medicina serán inmensos, a pesar de que cómo decíamos anteriormente, aun no se hayan cubierto todas las expectativas. Además, el desarrollo del Proyecto genoma humano servirá para el desarrollo de la medicina predictiva. Otra de las aplicaciones que ha generado el PGH, está referida a lo que denominamos medicina personalizada, es decir tener en cuenta las características del genoma de cada individuo, tanto en la administración de fármacos (Farmacogenómica), como en la toxicología (Toxicogenómica) y en la alimentación (Nutrigenómica).

La aplicación de la genómica al medio ambiente (genómica ambiental), desarrollada por Craig Venter, surgió para analizar la variedad genética del mundo marino, descubriéndose 400 nuevos microorganismos y seis millones de genes nuevos. También, se debe a este investigador la síntesis química de un genoma bacteriano completo. Una aplicación práctica de este proyecto sería la obtención de combustibles baratos a partir de organismos sintéticos. No podemos olvidar las terapias génicas, considerando que las enfermedades candidatas para ser tratadas deben ser monogénicas y recesivas.

A partir de lo anteriormente citado, podríamos concluir que la palabra Biotecnología ha entrado en nuestra sociedad y en nuestras vidas, no como una moda. Este término, que se utiliza de una manera global, es el camino para combatir el hambre, las enfermedades y mejorar nuestra salud y calidad de vida en el mundo superpoblado que nos ha tocado vivir y que heredarán nuestros hijos.

Medicamenta non mella: los efectos secundarios de los fármacos

María del Carmen Avendaño López

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Recibido el 19 de octubre de 2011.

e-mail: edicion@ranf.com

RESUMEN

En esta revisión se comentan ejemplos representativos de fármacos “sucios”, poniendo de relieve las ventajas e inconvenientes de los efectos secundarios. La biología de sistemas computacional se está utilizando para revelar los mecanismos responsables de estos efectos secundarios y predecir nuevas indicaciones terapéuticas para los viejos fármacos.

Palabras clave: Efectos secundarios o adversos; Nuevas indicaciones terapéuticas; Biología de sistemas computacional.

ABSTRACT

Medicamenta non mella: the secondary effects of drugs

Representative examples of “dirty” drugs, emphasizing the advantages and drawbacks of their secondary effects, are reviewed. Computational systems biology is being now applied to discover the underlying mechanisms of secondary effects and predict new therapeutic indications for old drugs.

Keywords: Adverse or secondary effects; New therapeutic indications; Computational systems biology.

1. INTRODUCCIÓN

Acaban de publicarse los resultados de un estudio a largo plazo, financiado por el National Cancer Institute de los Estados Unidos e iniciado a mediados de los años 70, para determinar la magnitud y el alcance de los efectos adversos provocados por el primer estrógeno sintético: el dietilestilbestrol (DES) (1). Esta noticia nos lleva a reflexionar una vez más sobre los efectos secundarios de los

medicamentos, como nos recuerda el aforismo de Plinio el Viejo adoptado como lema por la Real Academia Nacional de Farmacia: *Medicamenta non mella*.

El dietilestilbestrol se sintetizó por primera vez en 1938 en el grupo que dirigía Sir Robert Robinson, galardonado con el premio Nobel de Química en 1947 (2), y se administró entre los años 40 y 70 a mujeres en gestación basándose en la falsa creencia de que podía evitar riesgos en el embarazo. Millones de mujeres, denominadas “DES daughters”, se expusieron a este compuesto en el útero de sus madres antes de que su uso declinara en los años 50, cuando varios estudios evidenciaron su ineficacia, y de su retirada en 1971 al descubrirse la aparición precoz de adenocarcinomas de vagina y cervix en estas mujeres (3). Estudios posteriores corroboraron la inducción de otras malformaciones vaginales así como problemas en el embarazo (4) sugiriéndose varios mecanismos por los que se producen estos efectos adversos (5). En el mencionado estudio a largo plazo se han puesto de manifiesto efectos adversos como infertilidad, abortos espontáneos, partos a pretérmino, embarazos ectópicos, preeclampsia, menopausia precoz, y mayor riesgo de neoplasia intraepitelial y cáncer de mama, lo que evidencia el alto el riesgo vital que supuso para la descendencia femenina.

A pesar de su triste historia, el dietilestilbestrol ha sido muy útil. Baste recordar que la manipulación de su estructura dio lugar al fármaco antiestrogénico tamoxifeno, utilizado desde finales de los años 70 en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, y a otros fármacos trifeniletílicos como toremifeno moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs). La asociación de la toxicidad a largo plazo que pueden desarrollar estos fármacos con la presencia en su estructura del doble enlace etilénico dio origen a fármacos más seguros para la prevención del cáncer de mama y el tratamiento de la osteoporosis como raloxifeno (Figura 1) (6).

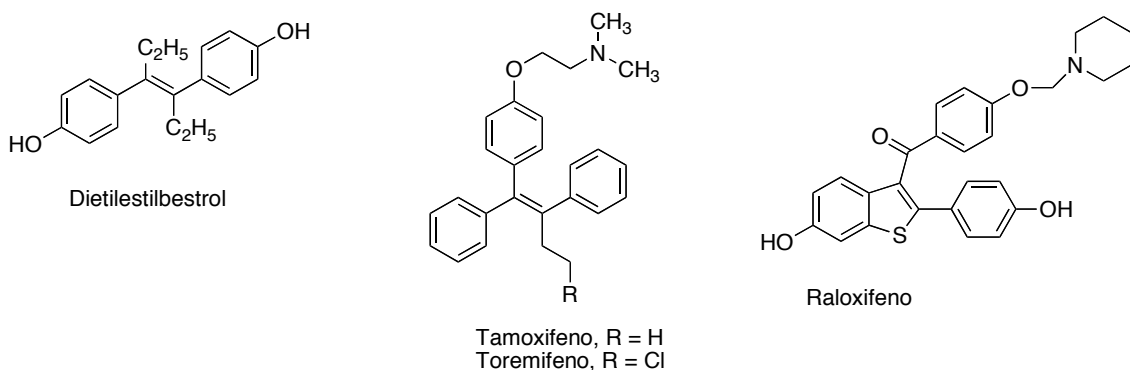


Figura 1.- Dietilestilbestrol y fármacos derivados por manipulación estructural.

2. LOS EFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS

Los fármacos se clasifican, más que por su estructura química, por su acción farmacológica, aunque la mayor parte de ellos producen varias acciones. Cada efecto es consecuencia de un determinado mecanismo de acción que describe la interacción química entre el fármaco y una diana biológica concreta, generalmente una proteína. El efecto principal es el que marca la aplicación terapéutica que se somete a evaluación en los ensayos clínicos, mientras que los efectos secundarios, también denominados efectos adversos, pueden en realidad ser perjudiciales o beneficiosos. El panorama se complica porque el mecanismo de acción de muchos fármacos se desconoce y, además, distintos mecanismos de acción pueden dar lugar a una misma indicación terapéutica. Cada vez es más evidente que existen múltiples vías implicadas en la fisiopatología de las enfermedades y, en consecuencia, está justificado que no se pretendan desarrollar fármacos con acciones únicas puras sino fármacos de acción múltiple. Coloquialmente, los fármacos que pueden interactuar con varias dianas biológicas diferentes se denominan fármacos “sucios” (*dirty drugs*). Durante mucho tiempo la industria farmacéutica trató de evitarlos desarrollando fármacos más selectivos a fin de reducir el riesgo de encontrar acciones adversas que, por ser poco frecuentes o de lento desarrollo, se observan muchas veces tras su autorización. Sin embargo, actualmente se admite que, para tener un fármaco eficiente, éste debe interactuar con múltiples dianas y que muchos fármacos “sucios”, además de utilizarse en terapéutica, pueden ampliar sus indicaciones, en función de sus efectos secundarios.

3. EL HALLAZGO DE NUEVAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS BASADO EN LA OBSERVACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS

Desde el comienzo de la farmacología es frecuente el hallazgo de nuevos usos para los fármacos, a través de la observación y el estudio de los efectos secundarios que producen antes y, fundamentalmente, después de su comercialización. La observación en las sulfamidas antibacterianas de efectos diuréticos e hipoglucemiantes, producidos por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica o por bloqueo de los canales de K⁺ regulados por ATP, dio lugar a diuréticos como hidroclorotiazida, acetazolamida y metazolamida, así como a antidiabéticos orales como glibenclamida y glipizida. La aspirina es otro fármaco clásico para el que se han encontrado varias indicaciones y hasta es posible que se desarrolle como coadyuvante en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (7). Además, la observación de efectos secundarios inesperados en los inicios de la investigación clínica de un fármaco puede conducir a que éste se desarrolle para una aplicación terapéutica distinta a aquélla para la que fue diseñado. Así, el raloxifeno fracasó como anticonceptivo oral pero se utiliza en el tratamiento de la

osteoporosis debido al aumento de densidad ósea que produce; el sildenafilo (Viagra®), utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil, se diseñó en un principio para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la angina de pecho, pero en los ensayos clínicos de fase I se comprobó que, aunque tenía un ligero efecto antianginoso, producía una erección prolongada del pene.

Dadas las dificultades encontradas en los últimos años para introducir fármacos innovadores, el descubrimiento de nuevos usos para viejos fármacos se ha convertido en una gran promesa de nuevas opciones terapéuticas. Curiosamente, veremos que estos descubrimientos no son fruto de la casualidad ni del trabajo de los farmacólogos, sino de los informáticos (8).

4. PROBLEMAS Y VENTAJAS DE LOS FÁRMACOS “SUCIOS”

Los antipsicóticos son representativos de la problemática de los fármacos “sucios”. Su historia comienza con la **clorpromazina** (Figura 2); introducida en la clínica en los años 50 fue el primer fármaco con acción antipsicótica y neuroléptica, suprimió la terapia electroconvulsiva y las técnicas quirúrgicas como la lobotomía, y eliminó prácticamente el internamiento de estos enfermos en hospitales psiquiátricos (9). Su efecto principal se produce al antagonizar receptores de serotonina por lo que puede usarse en el tratamiento del “síndrome serotoninérgico” caracterizado por un exceso de actividad serotoninérgica, consecuencia de sobredosis de determinados fármacos o de interacciones medicamentosas (10). Sin embargo, al ser un fármaco “sucio”, actúa también sobre otros receptores del sistema nervioso central produciendo efectos anticolinérgicos (antiemético, reductor de la ansiedad, hipotensor y sedante), antidopaminérgicos (por los que puede causar síntomas extrapiramidales como acatasia), antihistamínicos y antiadrenérgicos. Un análogo de clorpromazina, de características parecidas, pero bastante más potente, es **perfenazina**, utilizada en clínica desde los años 50 (11). Los efectos indeseables de ambos fármacos promovieron la aparición en el mercado de los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), un grupo heterogéneo de compuestos no relacionados entre sí que poseían un mecanismo de acción diferente al de los antipsicóticos típicos y parecían ser mejor tolerados. Muchos de ellos actúan sobre receptores de serotonina y de dopamina (12).

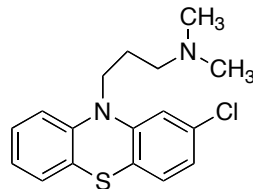
La **clozapina** se lanzó a finales de los años 50 y se considera el prototipo de antipsicótico atípico. Posee mayor eficacia y menores efectos extrapiramidales (temblores y parkinsonismo) que los antipsicóticos típicos; sin embargo es un fármaco que posee muchos efectos adversos como fuerte sedación, aumento de peso, hipertrigliceridemia, etc. A principios de los años 70 se asoció a una serie de

casos de agranulocitosis con resultado de muerte, por lo que se retiró del mercado en muchos países. Sin embargo, debido a su eficacia, se volvió a autorizar a finales de los 80 como fármaco de reserva en la esquizofrenia y otros síntomas psicóticos instaurando un protocolo de control hematológico. En 1993 la FDA aprobó la **risperidona**, en 1996 la **olanzapina**, y en 1997 la **quetiapina**. La risperidona tiene pocos efectos extrapiramidales e interacciona con receptores D_2 y $5-HT_{2A}$, junto con otros receptores serotoninérgicos. La olanzapina es un análogo de clozapina que posee una mayor afinidad por el receptor de serotonina $5-HT_2$ que por el de dopamina D_2 . La actividad antagonista que ejerce sobre este último se asocia a sus efectos extrapiramidales y, además, puede producir sedación por ser antagonista de los receptores de histamina H_1 . La quetiapina actúa como antagonista de receptores $5-HT_{2A}$ y de receptores dopaminérgicos postsinápticos. Además de mostrar varios de los efectos secundarios de los antipsicóticos, incrementa la prolactina por encima de las tasas normales, lo que podría provocar la aparición de tumores no cancerígenos en la glándula pituitaria (13). Otro antipsicótico atípico que consiguió ser aprobado por la FDA en 2002 fue el **aripiprazol** que, aunque como otros antipsicóticos atípicos muestra un perfil antagonista del receptor $5-HT_{2A}$, difiere en que sus efectos parecen ser la consecuencia de su actividad agonista parcial de receptores D_2 y del receptor $5-HT_{1A}$.

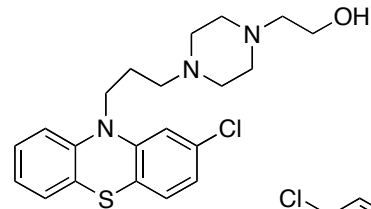
En el año 2005 se publicó que la quetiapina y otros antipsicóticos atípicos no eran más eficaces en el tratamiento de este síndrome que el antipsicótico de primera generación perfenazina (14), lo que fue refutado en parte a través de ensayos auspiciados por las compañías farmacéuticas que los fabricaban. En resumen, estamos ante un grupo de fármacos cuya relación eficacia/toxicidad, debido a sus múltiples mecanismos de acción, es muy variable.

Ya se ha comentado que la tendencia a seleccionar para su desarrollo fármacos “limpios”, quizás un objetivo imposible, ha ido desdibujándose de tal modo que en los últimos años han adquirido valor los fármacos de acción dual e incluso múltiple. Tomemos como ejemplo los antidepresivos. La comercialización de los que actúan inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina (SSRIs) como la **fluoxetina** (el famoso Prozac®, Figura 3), fue un gran éxito porque estos fármacos actúan exclusivamente sobre las vías serotoninérgicas, mientras que los antidepresivos comercializados con anterioridad vieron limitada su utilidad clínica por su acción dual ya que en su mayoría actúan sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas. Entre ellos se encuentran los antidepresivos tricíclicos (TCAs) como **imipramina** y **amitriptilina** y los inhibidores de monoaminoxidasa (MAOIs) como **tranilcipromina**.

Antipsicóticos de 1ª generación (típicos)

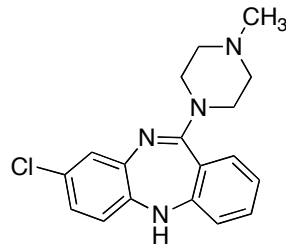


Clorpromazina

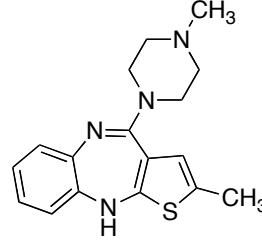


Perfenazina

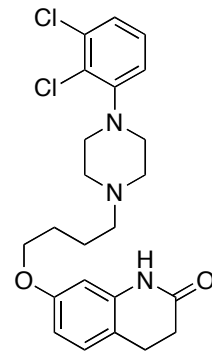
Antipsicóticos de 2ª generación (atípicos)



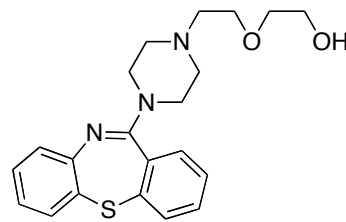
Clozapina



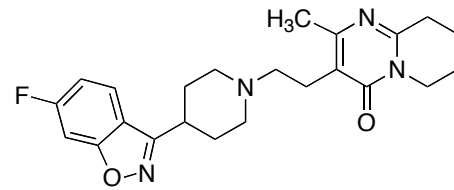
Olanzapina



Aripiprazol



Quetiapina



Risperidona

Figura 2.- Algunos ejemplos de fármacos antipsicóticos típicos y atípicos.

Posteriormente, se comprobó que los SSRIs son menos eficaces que los TCAs y los MAOIs, y se despertó el interés por el descubrimiento y desarrollo de nuevos antidepresivos de acción dual que fuesen mejor tolerados que los ya existentes. Así, aunque los antidepresivos los SSRIs de acción única son todavía los más prescritos, han surgido con fuerza antidepresivos de acción dual inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina como **venlafaxina**, **mirtazapina** y **duloxetina**, que poseen menos efectos secundarios indeseables que los antiguos antidepresivos de acción dual TCAs y MAOIs (15). La mayor eficacia de los antidepresivos de acción dual se apoyó en estudios que demostraban la reaparición de los síntomas depresivos si tras el tratamiento de fármacos serotoninérgicos se daba una dieta que disminuyera los niveles de serotonina, ocurriendo lo mismo en pacientes tratados con fármacos adrenérgicos cuando se rebajaban los niveles de noradrenalina. Por el contrario, si en los primeros se disminuían los niveles de noradrenalina o en los segundos los de serotonina, los síntomas no reaparecían de forma significativa. Por tanto, la actuación conjunta sobre los sistemas de serotonina y noradrenalina puede

conducir a una mejor actividad antidepresiva.

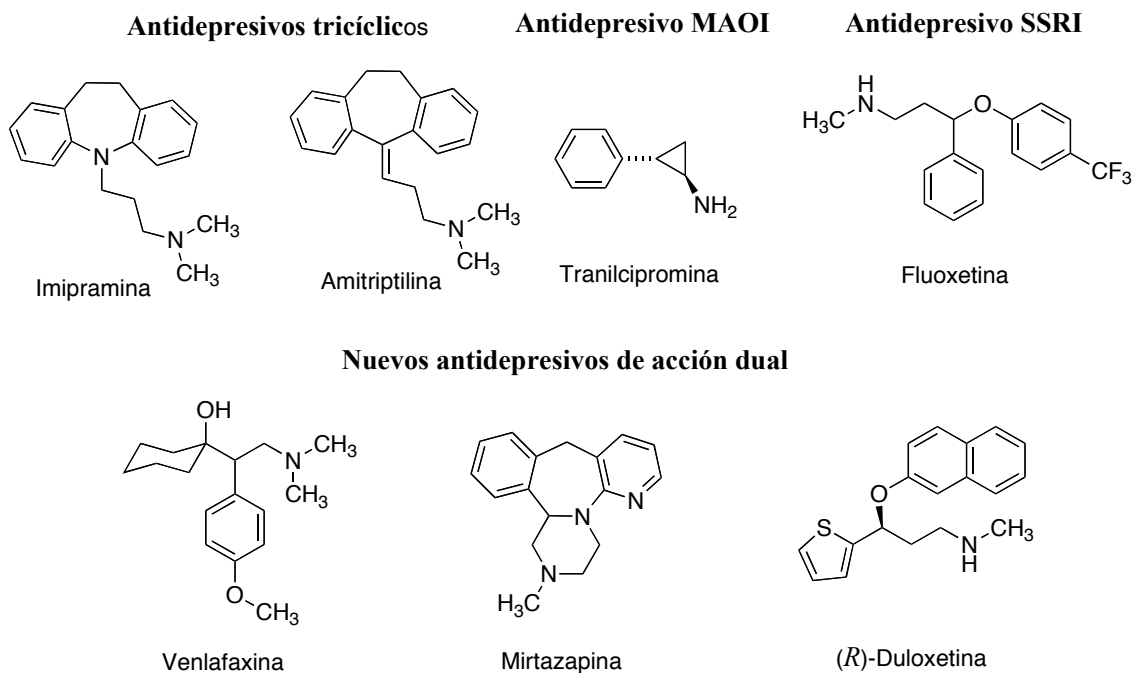
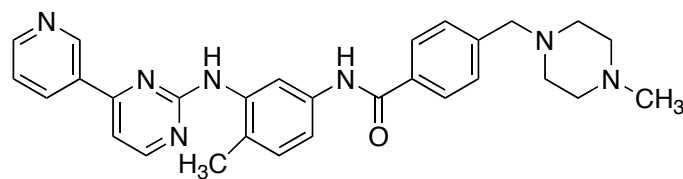


Figura 3.- Ejemplos de fármacos antidepresivos.

En el campo de los antitumorales mencionaremos a **imatinib**, más conocido por su nombre comercial Glivec® (Figura 4). Fue en su momento un fármaco muy relevante por ser el primer antitumoral diseñado para inhibir la actividad de la diana causante de la leucemia mieloide crónica (16), la tirosina cinasa de Abelson (ABL), que se encuentra desregulada y formando un híbrido oncogénico con la proteína de resistencia de cáncer de mama BCR (por ello se denomina cinasa BCR-ABL) (17). Recordemos que las cinasas fosforilan grupos hidroxilo de los aminoácidos tirosina, serina o treonina de determinadas proteínas por transferencia de un grupo fosfato desde el trifosfato de adenosina (ATP) produciendo la activación de aquellas.

El mismo mes de ser aprobado por la agencia norteamericana FDA (mayo de 2001), la revista *TIME* lo definió como “la bala mágica para curar el cáncer”, siendo el paradigma del “diseño racional de fármacos” (18). Imatinib se une a una conformación inactiva de la cinasa ABL mimetizando al ATP, pero en su diseño se partió de compuestos que habían demostrado ser inhibidores de otra cinasa de serina-treonina: la proteína cinasa C (PKC). La estructura de estos prototipos se optimizó hasta encontrar inhibidores duales de las cinasas PKC y ABL y, tras solventar algunos problemas relacionados con un metabolismo inadecuado, se

sintetizó un buen número de análogos hasta encontrar un inhibidor selectivo ABL que finalmente se modificó para resolver problemas de farmacocinética. Más tarde se comprobó que imatinib no es la “bala mágica” que interacciona exclusivamente con la cinasa BCR-ABL sino que inhibe además otras cinasas. Frente a lo que pudiera pensarse, esta característica no le ha quitado valor, sino que ha aumentado sus indicaciones terapéuticas. Entre las cinasas inhibidas por imatinib se encuentran la receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que tiene un papel importante en el desarrollo de glioma, cáncer de próstata, y cáncer de células pequeñas de pulmón, por lo que se investiga su uso en esas patologías. También inhibe la cinasa c-KIT (cell tyrosin kinase) (19) que se encuentra mutada en el estroma gastrointestinal (20) inhibiendo la fosforilación del factor de crecimiento hematopoyético. Por ello fue aprobado por la FDA en el año 2002 para el tratamiento de este tipo de tumores.



Imatinib

Figura 4.- Imatinib.

Comentario aparte merecen las **estatinas** (Figura 5) que, a pesar de su corta historia, se utilizan por cientos de miles de pacientes como hipocolesterolémicos a fin de prevenir la aterosclerosis y las patologías cardiovasculares. Su descubrimiento también fue relevante porque primeramente se identificó la diana biológica que debía inhibirse: la hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima que cataliza uno de los pasos de la biosíntesis del colesterol. Posteriormente, a través del cribado masivo de muchos fármacos y extractos naturales, se encontró una molécula activa aislada del hongo *Penicillium citrinum* a la que se denominó **mevastatina**, pero su desarrollo tuvo que interrumpirse debido a su elevada toxicidad. En 1979 se aisló de *Aspergillus terreus*, **lovastatina** y, posteriormente, de *Nocardia autotrophica*, **pravastatina**. La primera estatina sintética fue **fluvastatina** comercializada en 1994, a la que siguió **simvastatina**, obtenida a partir de un precursor producido también por *Aspergillus terreus*; **atorvastatina**, también totalmente sintética (21), es la más prescrita. Aunque estudios de fase IV han motivado la retirada de algún miembro de esta familia que poseía graves efectos secundarios, el desarrollo de nuevas estatinas ha continuado hasta la actualidad.

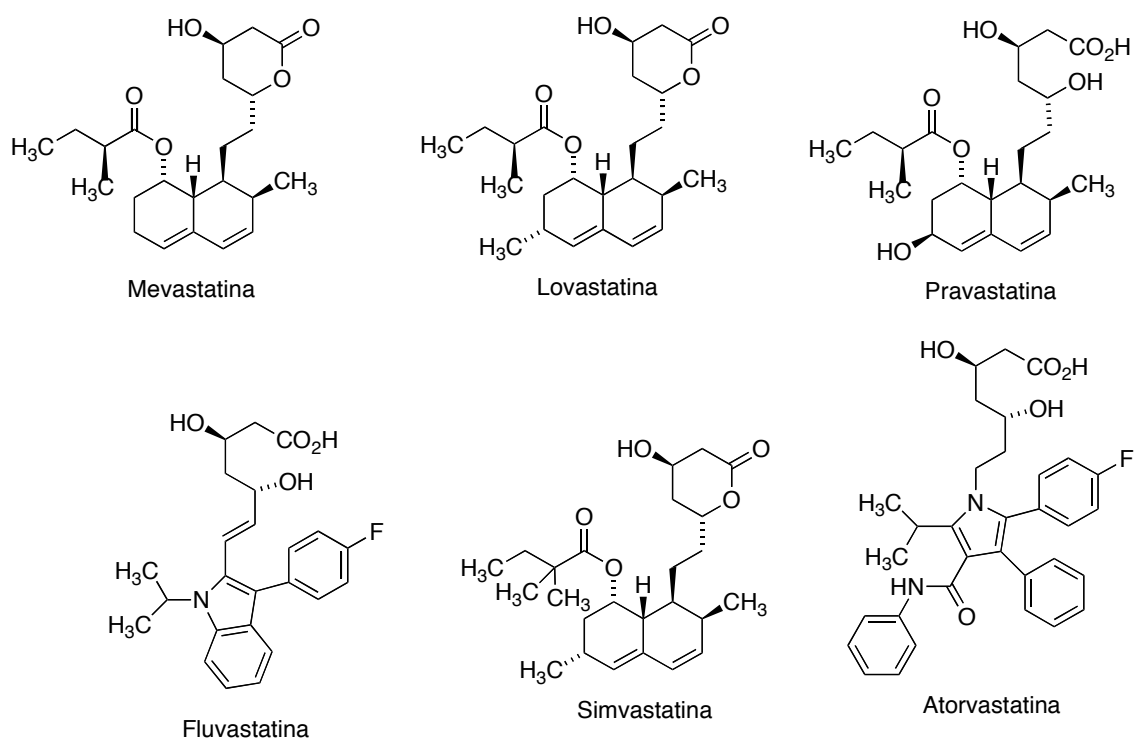


Figura 5.- Ejemplos de estatinas.

Gran parte de su éxito se debe a que estos fármacos no se limitan a inhibir la enzima HMG-CoA reductasa sino que poseen otras muchas acciones (22) a través de mecanismos independientes de su mecanismo de acción principal (23). Producen una disminución de las moléculas de adhesión, disminuyen la oxidación del LDL en el espacio subendotelial (24), la actividad metabólica de los macrófagos en las placas de ateroma (25), la proliferación celular en el músculo liso vascular, la síntesis de endotelina-1 (26), la agregación plaquetaria y la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) previniendo la formación de trombos (27). Disminuyen también los marcadores sistémicos de inflamación (28) y la respuesta inmunológica (29) y estimulan la sintetasa de óxido nítrico endotelial (30). Uno de sus efectos más importantes es la reducción de la proliferación y viabilidad de células tumorales y el control de la metástasis (31-33). Además, se presume que las estatinas tienen un efecto más amplio debido a que pueden inducir una disminución del crecimiento tumoral por inhibir la activación de las proteínas Ras, Rho, p21 y p27, por activar caspasas, disminuir las proteínas bcl-2, e inhibir la selectina E y la metaloproteínasa 9.

Resulta llamativo que algunos fármacos considerados “malditos” por sus efectos secundarios se sigan utilizando en terapéutica para diversos propósitos. El

ejemplo más conocido es la **talidomida** (Figura 6) comercializada entre los años 1958 y 1963 como sedante y calmante de las náuseas en la hiperémesis gravídica durante los tres primeros meses de embarazo. Tras obtener un éxito clamoroso produjo una alarma mundial cuando se supo que tenía efectos teratogénicos que habían provocado miles de nacimientos de bebés afectados de focomelia, una anomalía congénita caracterizada por la carencia o acortamiento de las extremidades. Como consecuencia, muchos países establecieron paulatinamente un control estricto de los medicamentos que pretenden comercializarse para garantizar su eficacia y su baja toxicidad (34). Estudios posteriores a su retirada indicaron que el enantiómero *R* producía el efecto sedante y carecía de teratogenicidad, siendo el *S* el responsable de este efecto (35) y a partir de ese momento se prestó atención a la evaluación de ambos enantiómeros en el desarrollo de fármacos quirales. Podría pensarse que el enantiómero *R* puro de la talidomida podría utilizarse sin problemas, pero lo cierto es que, dada la acidez del átomo de hidrogeno del centro estereogénico en posición α a un grupo carbonilo, ambos enantiómeros se interconvierten tanto si la talidomida se administra por vía oral como intravenosa (36). Tras el descubrimiento casual de sus beneficios en los pacientes afectados de lepra este fármaco siguió comercializándose para esta indicación, pero su verdadera rehabilitación comenzó a finales de los años 90 cuando se observó que poseía propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, y antiangiogénicas a través de varios mecanismos como la modulación de la síntesis de citocinas (especialmente del factor de necrosis tumoral alfa, TNF α) (37) y la inhibición de la fagocitosis realizada por los linfocitos polimorfonucleares en las células T, debido a la mayor producción de interleucina 2, IL-2 (38). De hecho, la talidomida se vuelve a utilizar como terapia alternativa o de segunda elección bajo un estricto control médico en algunas afecciones dermatológicas como el prurigo nodular y actínico, el lupus eritematoso, las úlceras aftosas asociadas a la infección del virus VIH, y la estomatitis aftosa recurrente, así como en algunos tipos de cáncer. También se obtienen buenos resultados en enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide e incluso en la insuficiencia cardiaca avanzada. En resumen, la talidomida promete ser un fármaco con múltiples aplicaciones siempre y cuando se siga una adecuada vigilancia para la identificación temprana de sus efectos colaterales (39).

Además, un análogo estructural de talidomida: lenalidomida (EM 12 ó CC-4047) se aprobó en el año 2008 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del mieloma múltiple, recomendándose su utilización en pacientes refractarios a otros tratamientos (40). Este nuevo fármaco posee propiedades antiangiogénicas a través del bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, propiedades

proeritropoyéticas, e inmunomoduladoras (al potenciar la inmunidad celular mediada por linfocitos T e inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6). Al igual que la talidomida, los dos enantiómeros de lenalidomida se intercambian muy fácilmente entre sí (41, 42), aunque la configuración de algunos análogos de lenalidomida en los que se ha introducido un grupo alquilo o arilo en la posición 4, es más estable (43). Debido a que podría provocar malformaciones fetales por su similitud con la talidomida, no debe administrarse a mujeres embarazadas, recomendándose evitar el embarazo desde el mes previo al inicio del tratamiento hasta 4 semanas después de su finalización.

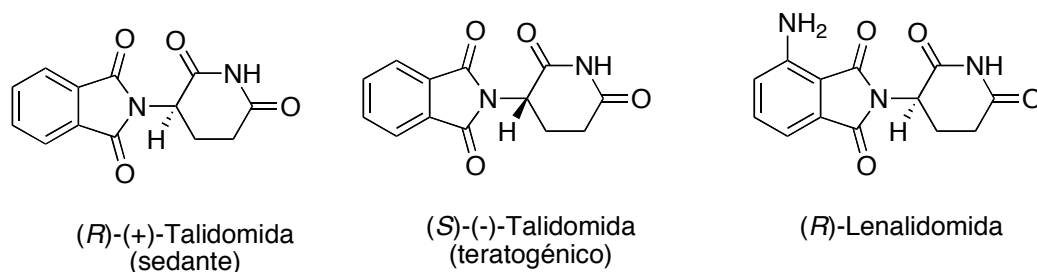


Figura 6.- Talidomida y análogos.

5. CÓMO EMPIEZAN A DESCUBRIRSE LOS SECRETOS QUE ESCONDEN LOS FÁRMACOS “SUCIOS”

Los efectos secundarios son respuestas fenotípicas del organismo cuando éste se trata con un determinado fármaco. Aunque la industria farmacéutica está muy interesada en predecirlos (44, 45), los estudios preclínicos que comúnmente tratan de evaluar los efectos atribuidos a un mecanismo de acción aceptado o supuesto no son suficientemente predictivos en este sentido, lo que explica el gran número fracasos que se obtienen en los ensayos clínicos. Por ello, se están desarrollando nuevos métodos computerizados (46) para descubrir todas las dianas biológicas con que interaccionan los fármacos y sus correspondientes vías de señalización utilizando células u organismos vivos como modelos humanos (47, 48). Los ensayos robotizados “protein fragment complementation assays” (PCAs) permiten visualizar un amplio espectro de estas vías mediante el análisis de las interacciones proteína-proteína; la actividad de una proteína se determina fusionándola con un fragmento de otra que puede visualizarse por fluorescencia (“reporter protein”) de tal forma que, si dos proteínas se expresan en una célula viva e interaccionan para formar un complejo, se puede obtener una señal detectable. Si estos ensayos se combinan con el cribado de fármacos de alto rendimiento, es posible determinar la dinámica de los complejos que resultan de las respuestas celulares a los fármacos que activan o inhiben una vía determinada.

De esta forma, se pueden identificar cuáles son los fenotipos que esconden los fármacos y cuáles son los mecanismos bioquímicos responsables de sus efectos terapéuticos y de su toxicidad.

En el año 2006 se publicó un interesante trabajo en el que se estudiaron 107 fármacos pertenecientes a 6 indicaciones terapéuticas distintas frente a 49 "PCA reporters" en 10 procesos celulares diferentes (49) y aquellos se agruparon según su estructura y sus dianas biológicas. Además de reproducirse las relaciones estructura-actividad ya conocidas, se vio que el antiolesterolémico **fenofibrato**, el antihistamínico **cinarizina**, el antihelmíntico **niclosamida**, y el antidepresivo ISRS **sertralina** poseían una actividad antiproliferativa en una línea celular de carcinoma de próstata y en otros cuatro tipos de cáncer (Figura 7). También se pudieron identificar en este estudio 25 PCAs con capacidad para predecir dicha actividad y aunque en la proliferación celular están implicadas numerosas vías, dado que estos ensayos están diseñados para analizar los efectos en vías concretas y los compuestos que afectan a las mismas vías de señalización producen fenotipos similares, se pudo también proponer el fenotipo antiproliferativo.

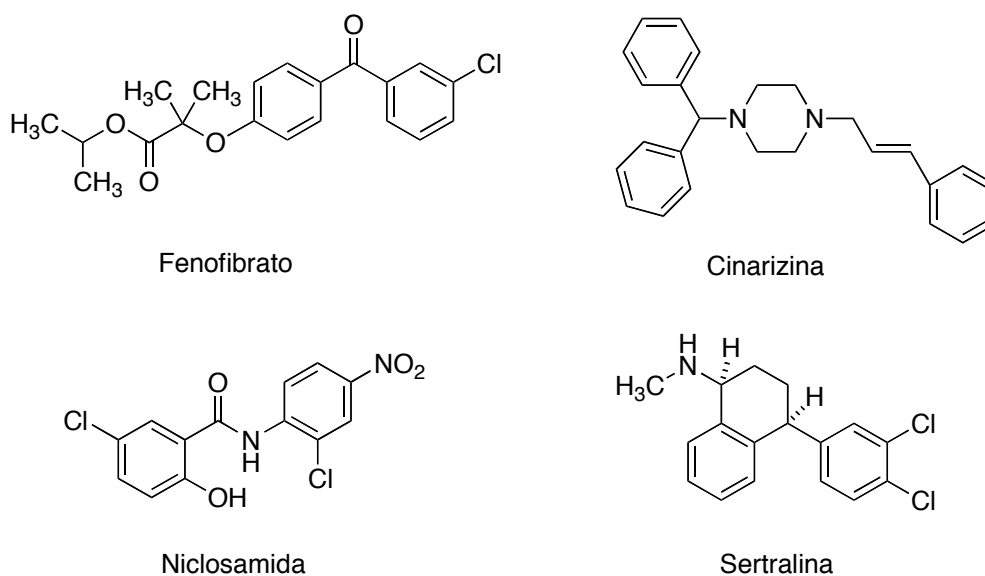


Figura 7.- Fármacos en los que se descubrió una actividad antiproliferativa.

Obviamente, la predicción de interacciones desconocidas entre un fármaco ya comercializado y una diana biológica puede utilizarse para proponer una nueva indicación terapéutica, con la ventaja de que ya se ha comprobado su margen de seguridad por lo que si se descubre en ellos una nueva aplicación clínica ésta puede aprobarse más rápidamente que si se trata de un nuevo fármaco que normalmente requiere más de 10 años. Peer Bork, coordinador de un equipo de

investigación de la Unidad de Biología Estructural y Computacional del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) que investiga en esta dirección, afirma que la similitud de los efectos secundarios que producen diferentes fármacos indica que estos efectos se originan como consecuencia de las interacciones con una misma diana molecular, revelando la base molecular de aquellos, lo que puede dar lugar a la utilización de fármacos comercializados en el tratamiento de enfermedades para los que no se habían desarrollado. Su equipo desarrolló un método informático para un estudio con 746 fármacos descubriéndose que 261, además de su conocida actividad farmacológica, poseían efectos secundarios similares por lo que podrían interaccionar con dianas moleculares inesperadas. Se seleccionaron 20 de estos 261 fármacos para estudiarlos experimentalmente, y se encontró que 13 se unían a las dianas que se habían predicho. De estos 13 fármacos se seleccionaron 9 para estudiar experimentalmente sus efectos a nivel celular, y todos ellos presentaron la actividad esperada (50). Este grupo también ha utilizado los efectos secundarios como una importante fuente de información de los fenotipos que producen los fármacos, esencial para determinar los mecanismos de acción y para desarrollar fármacos personalizados. Para ello, ha desarrollado la herramienta informática SIDER (“side effect resource”), disponible para la investigación académica (51), que conecta 888 fármacos con 1450 efectos secundarios (52).

Confiamos haber puesto de manifiesto el gran potencial que posee la predicción de los posibles beneficios de los efectos secundarios de los fármacos para abrir la puerta a su utilización en indicaciones terapéuticas diferentes a las ya aprobadas (53).

6. REFERENCIAS

1. Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M. et al. (2011). Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *N. Engl. J. Med.*, 365, 1304-1314.
2. Dodds, E. C., Goldberg, L., Lawson, W., & Robinson, R. (1938). Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*, 141, 247-248.
3. a).Herbst, A. L., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. C. (1971). Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.*, 284, 878-881. b).Ulfelder, H. (1980). The stilbestrol disorders in historical perspectiva, *Cancer*. 45, 3008-3011.
4. a).Herbst, A. L., Kurgan, R. J., & Scully, R. E. (1972). Vaginal and cervical abnormalities after exposure to stilbestrol in utero. *Obstet. Gynecol.*, 40, 287-298. b).Barnes, A. B., Colton, T., Gundersen, J. et al. (1980). Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilbestrol, *N. Engl. J. Med.* 302, 609-613.
5. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C. et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.*, 30, 293-342.
6. Avendaño, C., & Menéndez, J. C. (2008). *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, ed. Elsevier, pág. 58-62.

7. Rothwell, P. M., Fowkes, G. R., Belch, J. F., Ogawa, H., Warlow, Ch. P., & Meade, T. W. (2010). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 377, 31-41.
8. Shaughnessy, A. F. (2011). Old drugs, new tricks. *British Medical Journal*, 9, 342, d741.
9. Healy, D. (2004). The creation of Psychopharmacology. Harvard University Press, pág. 37-73.
10. Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352, 1112-20.
11. Rees, L. (1960). Chlorpromazine and allied phenothiazine derivatives. *British Medical Journal*, 2, 522-225.
12. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, Ch., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, 373, 31-41.
13. Szarfman, A., Tønning, J., Levine, J., & Doraiswamy, P. (2006). Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 26, 748-758.
14. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353, 1209 -1223.
15. Rakesh, J. (2004). Single-Action Versus Dual-Action Antidepressants, *Journal of Clinical Psychiatry*, 6, 7-11.
16. Deininger, M. W., & Druker, B. J. (2003). Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacological Reviews*, 55, 401-23.
17. Manley, P. W., Cowan-Jacob, S. W., & Mestan, J. (2005). Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1754, 3-13.
18. Druker, B. J., & Lydon, N. B. (2000). Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leucemia, *Journal of Clinical Investigation*, 105, 3-7.
19. Guilhot, F. (2004). Indications for Imatinib Mesylate Therapy and Clinical Management. *The Oncologist*, 9, 271-281.
20. Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., Kawano, K., Hanada, M., Kurata, A., Takeda, M., Muhammad Tunio, G., Matsuzawa, Y., Kanakura, Y., Shinomura, Y., & Kitamura, Y. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279: 577-80.
21. Jonson, D. S., & Li, J. J. (2007). *The art of Drug Synthesis*, Wiley-Interscience.
22. Davignon, J., & Laaksonen, R. (1999). Low-density lipoprotein independent effects of statins. *Current Opinion in Lipidology*, 10, 543-559.
23. Singh, V., & Deedwania, P. (2008). Expanding roles for atorvastatin. *Drugs of Today*, 44, 455-471.
24. Aviram, M., Dankner, G., Cogan, U., Hochgraf, E., & Brook, J. G. (1992). Lovastatin inhibits LDL oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism*, 41, 229-235.
25. Toschi, V., Gallo, R., Lettino, M., Fallon, J. T., Gertz, S., Fernández-Ortiz, A., Chesebro, J. H., Badimon, L., Nemerson, Y., Fuster, V., & Badimon, J. J. (1997). Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaque. *Circulation*, 95, 594-599.
26. Hernández-Perera, O., Pérez-Sala, D., Navarro-Antolín, J., Sánchez-Pascuala, R., Hernández, G., Díaz, C., & Lamas, S. (1998). Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 101, 2711-2719.

27. Fenton, J. W., & Shen, G. X. (1999). Statins as cellular antithrombotics. *Haemostasis*, 29, 166-169.
28. Jialal, I., Stein, D., Balis, D., Adams-Huet, B., & Devaraj, S. (2001). Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-Reactive protein levels. *Circulation*, 103, 1933-1935.
29. Kwak, B., Mulhaupt, F., & Mach, F. (2000). Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Natural Medicine*, 6, 1399-1402.
30. Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., & Liao, J. K. (1998). Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 97, 1129-1135.
31. Hindler, K., Cleeland, C. S., Rivera, E., & Collard, C. D. (2006). The role of statins in cancer therapy. *The Oncologist*, 11, 306-315.
32. Sassano, A., & Plataniias, L. C. (2008). Statins in tumor suppression. *Cancer Letters*, 260, 11-19.
33. Fritz, G. (2009). Targeting the mevalonate pathway for improved anticancer therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 9, 626-638.
34. Rouhi, M. (2005). Top Pharmaceuticals: Thalidomide, *Chemical & Engineering News*, 83, 122-123.
35. Blaschke, G., Kraft, H. P., Fickentscher, K., & Kohler, F. (1979). Chromatographic separation of racemic thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers (traducción). *Arzneimittelforschung*, 29, 1640-1642.
36. Eriksson, T., Bjorkman, S., & Hoglund, P. (2001). Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57, 365-376.
37. Sampaio, E. P., Sarno, E. N., Galilly, R., Cohn, Z. A., & Kaplan, G. (1991). Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor (α) production by stimulated human monocytes. *J. Exp. Med.*, 173, 699-703.
38. Corral, L. G., & Kaplan, G. (1999). Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58, 1107-1113.
39. González Infante, E. (2001). Desarrollo químico y galénico de la talidomida como medicamento huérfano, Tesis Doctoral UCM, ISBN: 84-669-2012-9.
40. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H. M., Harousseau, J. L., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J. B., & Knight, R. D. (2007). Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 357, 2123-32.
41. Schmahl, H. J., Nau, H., & Neubert, D. (1988). The enantiomers of the teratogenic thalidomide analogue EM 12: Chiral inversion and plasma pharmacokinetics in the marmoset monkey. *Archives of Toxicology*, 62, 200-204.
42. Teo, S. K., Chen, Y., Muller, G. W., Chen, R. S., Thomas, S. D., Stirling, D. I., & Chandula, R. S. (2003). Chiral inversion of the second generation of CC-4047 in human plasma and phosphate-buffered saline. *Chirality*, 15, 348-351.
43. Yamada, T., Okada, T., Sakaguchi, K., Ohfuné, Y., Ueki, H., & Soloshonok, V. A. (2006). Efficient asymmetric syntheses of novel 4-substituted and configurationally stable analogues of thalidomide. *Organic Letters*, 8, 5625-5628.
44. Krejsa, C. M., Horvath, D., Rogalski, S. L., Penzotti, J. E., Mao, B., Barbosa, F., Migeon, J. C. (2003). Predicting ADME properties and side effects: the BioPrint approach, *Current Opinion in Drug Discovery*, 6, 470-480.
45. Bender, A., Scheiber, J., Glick, M., Davies, J. W., Azzaoui, K., Hamon, J., Urban, L., Whitebread, S., & Jenkins, J. L. (2007). Analysis of pharmacology data and the prediction of adverse drug reactions and off-target effects from chemical structure. *Chem. Med. Chem.*, 6, 861-873.
46. Chua, H. N., & Roth, F. P. (2011). Discovering the Targets of Drugs Via Computational Systems Biology. *J. Biol. Chem.*, 286, 23653-23658.

47. Fliri, A. F., Loging, W. T., & Volkmann, R. A. (2007). Analysis of system structure-function relationships. *Chem. Med. Chem.*, 12, 1774-1782.
48. Kaletta, T., & Hengartner, M. O. (2006). *Nature Rev. Drug Discovery*, 5, 387-398.
49. MacDonald, M. L., Lamerdin, J., Owens, S., Keon, B. H., Bilter, G. K., Shang, Z., Huang, Z., Yu, H., Dias, J., Minami, T., Michnick, S. W., & Westwick, J. K. (2006). Identifying off-target effects and hidden phenotypes of drugs in human cells. *Nature Chemical Biology*, 2, 329-337.
50. Campillos, M., Kuhn, M., Gavin, A. C., Jensen, L. J., & Bork, P. (2008). Drug target identification using side-effect similarity. *Science*, 321, 263-266.
51. <http://sideeffects.embl.de>.
52. Kuhn, M., Campillos, M., Letunic, I., Jensen, I., Jensen, L. J., & Bork, P. (2010). A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. *Molecular Systems Biology*, 6, 343.
53. Owens, J. (2006). Dirty drugs' secrets uncovered. *Nature Rev. Drug Discovery* 5, 542-553.

Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras

In Memoriam - Profesor José Luis Vila Jato

Giovanna Lollo, Gustavo Rivera-Rodriguez, Dolores Torres, Maria José Alonso

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Campus Vida, Universidad de Santiago de Compostela.

Recibido el 12 de noviembre de 2011.

e-mail: mariaj.alonso@usc.es

RESUMEN

La aplicación de la nanotecnología en la terapia del cáncer ha despertado gran interés en los últimos años. Ello se debe a que la nanotecnología aporta soluciones encaminadas en general a mejorar la eficacia y reducir la toxicidad de los tratamientos oncológicos. En este artículo, se resumen los avances más significativos en el diseño y desarrollo de nanomedicamentos oncológicos en sus diversas presentaciones, como son los liposomas, las nanopartículas, las micelas poliméricas y los conjugados. Además, se destacan algunas de las nuevas estrategias adoptadas en el tratamiento del cáncer tales como la terapia génica, la terapia fotodinámica y el llamado teranóstico.

Palabras clave: Nanotecnología; Cáncer; Nanomedicina; Teranóstico; Targeting Activo; Nanopartículas.

ABSTRACT

Oncologic nanotherapies: current applications and future perspectives

The application of nanotechnology in cancer therapy has received considerable attention in recent years. This is because nanotechnology offers interesting opportunities to improve the efficacy and reduce the toxicity of cancer treatments. This review summarizes the most advanced achievements in the design and development of oncologic nanomedicines presented in a variety of nanocarriers such as liposomes, polymer micelles, nanoparticles and conjugates. Furthermore, it highlights some novel strategies for the treatment of cancer, such as gene therapy, photodynamic therapy and theranostics.

Keywords: Nanotechnology; Cancer; Nanomedicine; Theranostic; Targeting; Nanoparticles.

1. CÁNCER Y NANOMEDICAMENTOS: EL AUGES DE LAS NANOTERAPIAS ONCOLÓGICAS

El término cáncer se utiliza para identificar y agrupar a un conjunto de más de cien enfermedades, todas ellas caracterizadas por un crecimiento celular acelerado e indiscriminado, que con el tiempo provocan la invasión y el daño a tejidos y órganos mediante la diseminación de éstas células a través del sistema sanguíneo y/o el sistema linfático. Dado que el cáncer es una enfermedad multifactorial que involucra múltiples mecanismos biológicos celulares, tales como la señalización y la apoptosis, las enfermedades enmarcadas con este nombre difieren significativamente unas de otras (1).

A pesar de los avances logrados en los últimos años, esta enfermedad sigue siendo una de las causas de muerte más devastadoras a nivel mundial, apareciendo más de 10 millones de nuevos casos por año y produciendo la muerte de alrededor de 86 millones de personas en el mismo intervalo de tiempo, principalmente, debido a la falta de un tratamiento eficaz y lo suficientemente accesible para combatir la enfermedad (2).

En la actualidad, la terapia contra el cáncer se encuentra mayoritariamente limitada a la radiación y quimioterapia, técnicas altamente invasivas e incómodas para el paciente y que en muchos casos conducen a la alteración de su salud integral. Los obstáculos más importantes frente a la consecución de una terapia oncológica eficaz se cifran en: (a) la distribución no específica dentro del organismo de los fármacos antitumorales administrados, b) la incapacidad de alcanzar concentraciones lo suficientemente elevadas en el sitio del tumor y c) la resistencia desarrollada por las células cancerosas a diferentes tipos de quimioterapia. En este sentido, una de las herramientas principales con las que cuenta la medicina hoy en día es el uso de nanomedicamentos, entendiendo como tales a aquéllos sistemas terapéuticos que presentan un tamaño nanométrico (entre 1 y 1000 nm) que llevan asociado un principio activo en su estructura (3). Se espera que en los próximos años los avances en nanociencia y nanotecnología permitan desarrollar medicamentos, multifuncionales, y con una orientación selectiva a tejidos enfermos, capaces de atravesar barreras biológicas para liberar uno o múltiples agentes terapéuticos a nivel local, permitiendo que se alcancen altas concentraciones de los mismos en tiempos apropiados y en condiciones fisiológicas específicas del área tumoral.

El objetivo de este artículo de revisión es el de presentar las diferentes estrategias terapéuticas desarrolladas hasta el momento basadas en la biodistribución selectiva también llamada orientación selectiva o "targeting". Estas estrategias se presentarán desde la perspectiva conceptual y del análisis crítico de los avances clínicos logrados hasta el momento.

2. LA ORIENTACIÓN SELECTIVA O TARGETING DE LOS NANOMEDICAMENTOS

2.1. El “targeting” pasivo

Las estrategias adoptadas hasta el momento para conseguir la orientación y acumulación de los nanomedicamentos en las células tumorales se han basado en dos mecanismos diferenciados: el denominado “targeting” (direccionamiento o vehiculización) pasivo y el “targeting” activo.

El targeting pasivo consiste en el transporte de nanosistemas por simple convección a través de espacios intracelulares hacia el intersticio tumoral y su posterior acumulación en estos tejidos. El llamado efecto de permeabilidad y retención incrementados (Enhanced Permeability and Retention (EPR) en inglés) explica este fenómeno (Figura 1). Este efecto, descrito inicialmente por Maeda (4), se fundamenta en la fisiología característica del endotelio de los capilares del tumor, cuyas células se encuentran frecuentemente separadas por espacios de entre 200 y 600 nm, permitiendo así el paso de nanoestructuras a través de ellas. Además, la acumulación de las mismas en el tejido tumoral se ve favorecido por la pobre circulación linfática en este ambiente y la capacidad endocítica de las células tumorales hacia las citadas nanoestructuras (5, 6).

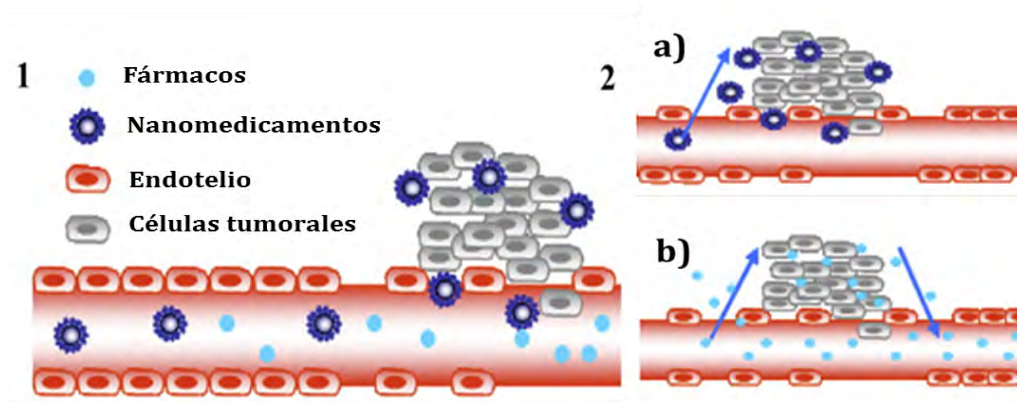


Figura 1.- Targeting pasivo. Representación esquemática del mecanismo de biodistribución selectiva por el efecto de permeabilidad y retención incrementado. En éste tipo de biodistribución selectiva los nanomedicamentos (nanosistema con fármaco asociado) y también los fármacos atraviesan fácilmente el endotelio de los vasos sanguíneos que irrigan el tumor debido a la existencia de grandes espacios en los mismos (1), los nanomedicamentos son retenidos debido a la pobre irrigación linfática (2a), mientras que los fármacos vuelven a la circulación (2b), (Adaptado de (7), con permiso)

Además, se han identificado una serie de parámetros que influyen en el acceso de las nanoestructuras al tejido tumoral. Por ejemplo, se sabe que para que ocurra una extravasación eficiente a través de las fenestras del tejido tumoral los nanomedicamentos deben presentar un tamaño inferior a los 400 nm, no obstante, para evitar la filtración renal necesitan ser mayores a 10 nm y para que sean

específicamente capturados por el hígado deben de presentar un tamaño menor a los 100 nm (7).

La carga superficial de las partículas, juega también un papel fundamental a la hora de conseguir nanomedicamentos de larga permanencia en el organismo después de su administración intravenosa o intramuscular. Dicha carga debe de ser preferentemente neutra o aniónica para evitar la interacción de la nanoestructura con las opsoninas y, en general, con las células sanguíneas (8). La composición química y la hidrofilia de la superficie de los nanomedicamentos son otros dos factores de gran importancia a la hora de evitar el proceso de eliminación por el Sistema Fagocítico Mononuclear (Mononuclear Phagocitic System, MPS). Así, se sabe que las partículas con superficies hidrofílicas son generalmente “invisibles” para las células del MPS por lo que presentan un mayor tiempo de circulación, lo que aumenta las probabilidades de que accedan al tejido tumoral.

Para otorgar estas propiedades a los diferentes sistemas desarrollados y, por lo tanto, mayores tiempos de permanencia en el organismo de los mismos, una de las herramientas más utilizadas es la modificación de la superficie de los nanovehículos mediante el uso de polímeros hidrofílicos (9). La técnica más utilizada ha sido la denominada pegilación (10), ya sea por el simple recubrimiento de los nanomedicamentos con PEG o modificando químicamente los componentes de los nanosistemas para que las cadenas del PEG queden expuestas en la superficie de los sistemas. Hasta la fecha se ha reportado la pegilación de una gran variedad de nanosistemas con resultados bastante prometedores, en la mayoría de los casos aumentando considerablemente sus tiempos de vida media (11).

2.2. El “targeting” activo

El targeting activo hace referencia a la orientación activa del nanomedicamento, y no sólo una simple acumulación en los tejidos tumorales, motivada por su marcada especificidad hacia las células diana. Ésta especificidad se ha conseguido a través de procesos de reconocimiento celular aprovechando la sobreexpresión de varios tipos de receptores en la superficie de las células tumorales (12). La acumulación de nanomedicamentos en el tumor ha demostrado incrementar significativamente la efectividad terapéutica de los fármacos asociados, reduciendo a su vez la aparición de daños colaterales (13).

Varias son las técnicas empleadas en el desarrollo de nanomedicamentos dotados de una orientación específica, todas ellas relacionadas específicamente con características bioquímicas y fisiológicas particulares del tumor y con la sobreexpresión de receptores, condiciones del medio tumoral, etc. Todas ellas se han basado en la modificación de la superficie de los nanosistemas con diferentes tipos de moléculas o ligandos que van desde sencillas moléculas de bajo peso

molecular a las más complejas macromoléculas. Un ejemplo de esto se muestra en la Figura 2, donde se esquematiza el uso de nanomedicamentos funcionalizados con orientación a receptores superficiales en células tumorales (14).

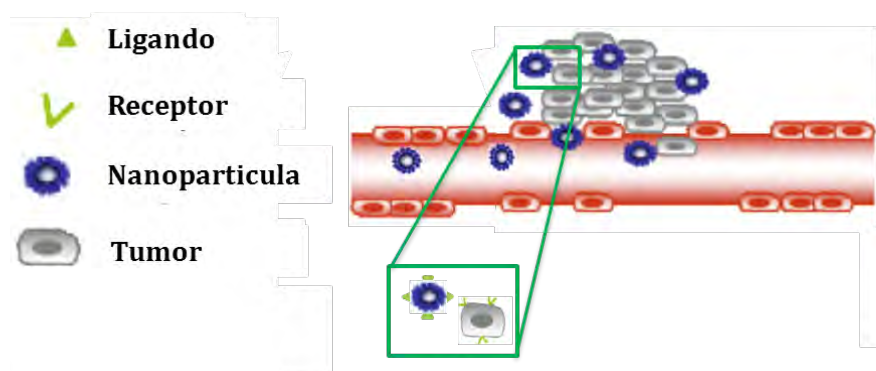


Figura 2.- Biodistribución activa. Representación esquemática del mecanismo de targeting activo, mediante el cual el nanomedicamento puede liberar el fármaco selectivamente en el tejido tumoral. La figura muestra la funcionalización del nanomedicamento con ligandos específicos a receptores sobreexpresados en las células tumorales (Adaptado de (7), con permiso)

El ejemplo más frecuente de moléculas de bajo peso molecular es el ácido fólico, sustrato principal del receptor folato, sobre-expresado en una gran cantidad de células tumorales como en el caso del cáncer ovárico (15). Asimismo, un ejemplo de macromolécula es el ácido hialurónico (AH), sustrato principal del receptor CD44 (16), sobre-expresado en una gran variedad de células tumorales, como en el ovárico, de estómago, de colon y varios tipos de leucemias (17). Además de brindar propiedades de “targeting”, el AH aporta propiedades escudo a los sistemas en que se ha empleado, lo que lo convierte en una interesante herramienta para conseguir los dos tipos de targeting en un mismo medicamento.

Otros receptores diana encontrados en células cancerosas son por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR por sus siglas en inglés) sobre-expresado en células cancerosas en procesos de angiogénesis, los receptores de transferrinas, los receptores de tirosin-quinasas, los receptores de crecimiento epidérmico humanos, y con mayor especificidad dependiendo del tipo de cáncer, diversos receptores de reciente descubrimiento como los CD44, HER-2, el receptor para la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y los receptores de guanilil ciclasa C solo por mencionar algunos (13). El acceso hacia estos receptores puede conseguirse mediante la funcionalización de los nanosistemas con los sustratos específicos.

Otra estrategia ampliamente difundida para conseguir una orientación activa es la funcionalización superficial de los nanosistemas con el uso de anticuerpos monoclonales (18). El uso de este tipo de sistemas permite aumentar la especificidad del tratamiento a nivel celular. Actualmente, ésta estrategia se

centra en algunas dianas como lo son las integrinas, annexinas, nucleolinas, VEGF, fosfatidilserinas, etc. (19).

3. AVANCES CLINICOS EN EL ÁMBITO DE LOS NANOMEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

En la actualidad, el desarrollo de la nanomedicina ha llevado a que una gran variedad de nanomedicamentos se encuentren en un avanzado estado de desarrollo para su aplicación en la terapia del cáncer. Estos nanomedicamentos se presentan en diversas formas tales como liposomas, conjugados poliméricos, micelas poliméricas y nanopartículas. A continuación, se describen los nanomedicamentos ya comercializados o en avanzados estudios en fase clínica (Tabla 1).

3.1. Nanomedicamentos en forma de liposomas

Los liposomas son vesículas artificiales constituidas, en su forma más simple, por una bicapa lipídica circundando una cavidad acuosa central (Figura 3) (20). En una manera más compleja, los liposomas pueden contener una o múltiples bicapas alrededor de un núcleo y, dependiendo de la técnica de obtención empleada, su tamaño puede comprender decenas o centenares de nanómetros. Su tamaño y características fisicoquímicas les permiten circular, penetrar y difundirse con resultados más óptimos a los obtenidos mediante un producto libre o una formulación farmacológica tradicional (21). Las características que hacen de estos sistemas herramientas prometedoras en la vehiculización de fármacos son principalmente su carácter inerte, su elevada biocompatibilidad y sus aceptables perfiles de toxicidad y antigenicidad.

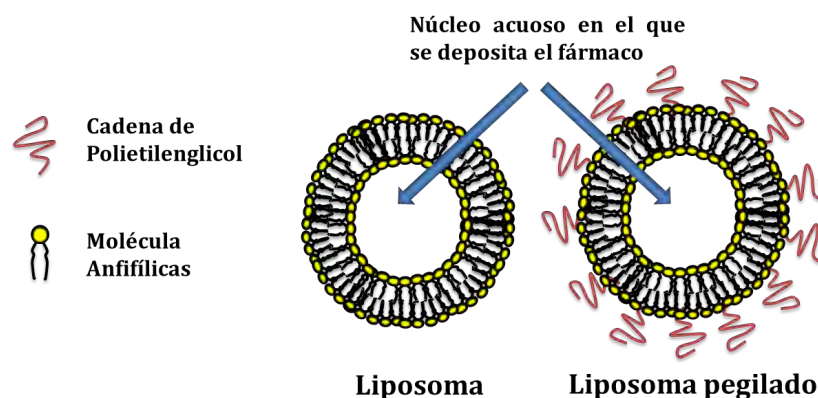


Figura 3.- Tipos de liposomas. Representación esquemática de dos diferentes presentaciones de liposomas, la forma más sencilla de los mismos a base de moléculas anfifílicas y a la derecha los liposomas modificados en su superficie con cadenas de PEG.

Las formulaciones liposomales son los primeros nanomedicamentos aprobados para su uso en humanos en el tratamiento de cáncer. Actualmente

existen cuatro formulaciones diferentes comercializadas e indicadas para diferentes tipos de tumor (Tabla 1), dichos sistemas se diseñaron con el objetivo principal de encapsular fármacos antitumorales para aumentar su tiempo de vida media y disminuir los efectos adversos de los mismos.

Dos de estos sistemas se han desarrollado con el interés particular de encapsular la antraciclina doxorubicina, el Doxil® y el Myocet®. El Doxil® se encuentra desde inicios del 2005 aprobado para su uso clínico en los Estados Unidos y el resto del mundo, y actualmente está indicado para el tratamiento del cáncer de ovario y en el sarcoma de Kaposi como monoterapia y, en asociación con el bortezomib, en el mieloma múltiple. Por otra parte, el Myocet® se encuentra indicado en asociación con ciclofosfamida en el tratamiento de cáncer de mama metastático y en el cáncer de ovario en Canadá y Europa, y en los Estados Unidos se encuentra en estudios clínicos avanzados. A pesar de que ambas formulaciones poseen características y naturaleza similares, la principal y gran diferencia entre Doxil® y Myocet® radica en la pegilación de la superficie del primer sistema. Con esta estrategia, descrita previamente, se ha conseguido incrementar el tiempo de circulación plasmática de la doxorubicina en más de 40 h con respecto a lo obtenido por el sistema sin pegilar (22).

Por otra parte, el Daunoxome®, aprobado desde 1996 por la FDA como medicamento de primera línea en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi, es un sistema liposomal no pegilado que encapsula daunorubicina y que ha conseguido mejorar considerablemente la farmacocinética del fármaco y aumentar la esperanza de vida de los pacientes tratados. Finalmente, el Onco-TCS® (Marqibo®) es otra formulación liposomal no pegilada diseñada para la vehiculización de la vincristina. El Onco-TCS®, ha demostrado reducir la neurotoxicidad de la vincristina y está indicado en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin en asociación con otros citostáticos (23).

Además de las formulaciones aprobadas y comercializadas, en la actualidad se encuentran en progreso 512 estudios clínicos en los Estados Unidos y 17 en Europa (<http://www.clinicaltrials.gov>, Octubre, 2011) que comprenden sistemas liposomales para aplicaciones en el tratamiento del cáncer, lo que representa un futuro más que prometedor para este tipo de medicamentos.

3.2. Los nanomedicamentos en forma de nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas matriciales elaborados a partir de una gran variedad de materiales de origen natural, semisintético o sintético, en su mayoría polímeros. Dentro de los polímeros naturales investigados, encontramos algunas proteínas como la albumina, polisacáridos como el quitosano o el ácido hialurónico o polipéptidos y poliaminoácidos. Por otra parte, los materiales de origen sintético más empleados para el desarrollo de nanopartículas son los poliésteres y

poliacrilatos. El material empleado afecta de manera importante a las propiedades y estructura de las partículas y condiciona de manera determinante sus posibles aplicaciones clínicas, empezando por la vía de administración (24).

Tabla 1.- Formulaciones liposomales actualmente comercializados o en fase de evaluación clínica.

LIPOSOMAS			
Nombre comercial	Fármaco	Indicación	Status (año)
Doxil®	Doxorubicina	Cáncer de ovario, mama y sarcoma de Kaposi	Aprobado (2005)
Myocet®	Doxorubicina	Cáncer de mama metastático en mujeres adultas	Aprobado* (1995)
DaunoXome®	Doxorubicina	Sarcoma de Kaposi	Aprobado (1996)
Onco-TCS® (Marqibo®)	Vincristina	Varios tipos de linfoma, leucemia y melanoma	Aprobado (2004)
Thermodox®	Doxorubicina	Cáncer de mama y de pulmón.	Fase III

*Aprobado por la EMA

Tabla 2.- Formulaciones de nanopartículas actualmente en fase de evaluación clínica.

NANOPARTÍCULAS				
Nombre comercial	Fármaco	Composición	Indicación	Status (año)
Abraxane®	Paclitaxel	Albumina	Cáncer de mama	Aprobado (2005)
Livatag® (Transdrug®)	Doxorubicina	Polialquil-cianoacrilatos	Hepatocarcinoma	Fase I/II
NBTXR3	-	Cristales de óxido de hafnio	Sarcoma de tejido blando	Fase I
Panzem®	Metoxi-estradiol	Dispersión nanocristalina de 2-metoxiestradiol	Cáncer ovárico y glioblastoma multiforme	Fase III

Existe una formulación de nanopartículas aprobada para su uso en humanos y otras en avanzados estudios de fase clínicos tanto en Estados Unidos, Europa y Asia (Tabla 2). La formulación comercializada Abraxane® es un sistema a base de nanopartículas de albúmina, diseñado para la vehiculización del paclitaxel. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA y la EMA para su uso en humanos y

está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastático. Este sistema ha demostrado una mayor eficacia comparado con el medicamento tradicional para esta terapia, el Taxol®. Esta eficacia se asocia a la posibilidad de administrar mayores dosis de paclitaxel evitando los efectos secundarios causados por los excipientes de los tratamientos actuales, por ejemplo el Cremophor®, aceite de ricino pegilado, en el Taxol® (25). Por otro lado, algunos estudios han demostrado que la albúmina también juega un papel agonista en la efectividad del paclitaxel, debido a su interacción con dos proteínas en circulación sanguínea. Una de las proteínas es la gp60, localizada en la superficie del endotelio vascular, la cual facilita la acumulación de las nanopartículas en el fluido intersticial del tumor (26). La segunda es la osteonectina o SPARC (siglas en inglés de proteína secretada, ácida y rica en cisteína) que se encuentra en la superficie de una gran variedad de células tumorales e interacciona con la albúmina provocando la acumulación de las nanopartículas en las células tumorales (27).

Otro de los grandes avances en la clínica de las nanopartículas lo representa el Livatag® (tecnología Transdrug®), un sistema nanoparticulado a base de poliisocianoacrilatos diseñado para la vehiculización de doxorubicina (7). Este sistema, actualmente en ensayos clínicos fase II, ha mostrado la capacidad de aumentar significativamente la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular, en comparación a la conseguida con el tratamiento clásico de quimioembolización (28).

Cabe aclarar que dentro del arsenal de sistemas conocidos como nanopartículas existen otro tipo de sistemas no poliméricos, como pueden ser las nanopartículas metálicas, magnéticas o cristalinas. Así por ejemplo, actualmente, existe una formulación, el Panzem®, 2-methoxyestradiol en forma de una dispersión nanocristalina en ensayos clínicos fase III para el tratamiento de cáncer ovárico y en glioblastoma multiforme. Cabe señalar que esta formulación en forma de nanocristales de fármaco se administra por vía oral. Otro ejemplo lo constituyen las nanopartículas metálicas de óxido de hafnio, propuestas como potenciadoras del efecto de la radioterapia, que se encuentran en ensayos clínicos fase I.

3.3. Los nanomedicamentos en forma de conjugados poliméricos

El término conjugado se refiere a nanoestructuras híbridas consistentes en polímeros enlazados covalentemente a un agente terapéutico (29). Dentro de los conjugados poliméricos se distinguen dos grupos: conjugados polímero-proteína y conjugados polímero-fármaco. La posible estructura de estos conjugados se describe en la Figura 4. El objetivo perseguido con estos conjugados va desde mejorar la estabilidad del fármaco y reducir su inmunogenicidad hasta conseguir una biodistribución más adecuada (30).

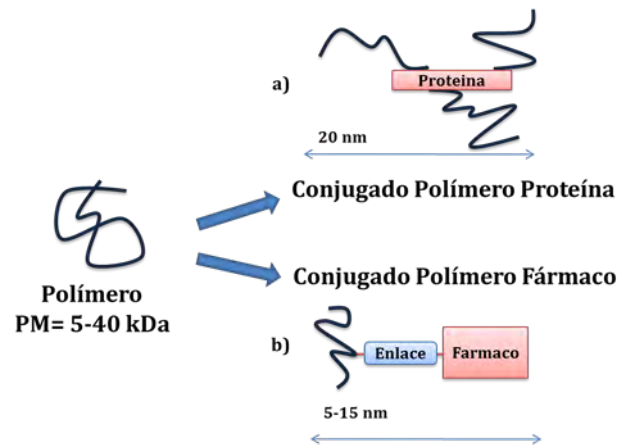


Figura 4.- Diferentes tipos de conjugados poliméricos. Se muestran los dos tipos de conjugados poliméricos que se encuentran en estudio clínico: aa) Conjugado polímero-proteína, en éste caso el ingrediente activo terapéutico es una proteína, pudiendo ser un enzima o un anticuerpo, b) Conjugado polímero-fármaco, en cuyo caso el ingrediente activo es una molécula terapéutica.

A continuación se describen las formulaciones basadas en esta estrategia que se encuentran comercializadas o en fase de evaluación clínica, cuyo conjunto se recoge en la Tabla 3. Se omite la presentación de conjugados que se encuentran en forma de micelas por ser éstos abordados en otra sección.

3.3.1 Conjugados polímero-proteína

En 1990, se comercializó el primer conjugado polimérico bajo el nombre de Zinostatin stimalamer®, sistema también conocido por las siglas SMANCS. Este sistema es un conjugado de estireno-anhidrido maléico (SAM) y la proteína con actividad antitumoral neocarzinostatina (NCS) indicado para el tratamiento de carcinoma hepatocelular. Este sistema consiguió aumentar considerablemente la lipofilia de la proteína y, de este modo, su asociación al agente de contraste Lipiodol®, permitiendo la visualización del tumor a la vez que un aumento del tiempo de vida media de la proteína.

Una de las estrategias de conjugación que merece ser destacada por su importancia es la pegilación. El primer conjugado polímero-proteína, el Oncaspar®, comercializado en 1994, consiste en la unión covalente del enzima L-asparaginasa a una cadena de PEG. El Oncaspar® está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia linfoblástica. Mediante la conjugación del enzima se consiguió aumentar su tiempo de vida media pasando de horas a días, disminuyendo así la frecuencia de la administración. Además, la pegilación permitió disminuir las reacciones de hipersensibilidad de la L-asparaginasa (31).

Otras dos formulaciones que se encuentran actualmente en estudios clínicos fase II para el tratamiento de melanoma y carcinoma renal son el PEG-Asys® y el PEG-Intron™, ambos consistentes en interferones alfa pegilados. El primero interferón alfa 2-a y el segundo alfa 2-b.

3.3.2. Conjugados polímero-fármaco

El Opaxio[®], también conocido como Xyotax[®], fue el primer conjugado polímero-fármaco en alcanzar la fase clínica III. Se trata de un conjugado del ácido poliglutámico, y el paclitaxel, que está siendo estudiado para su indicación clínica en el tratamiento del cáncer de esófago, colorectal, mama, ovario y pulmón (32). Esta formulación ha sido desarrollada para incrementar la solubilidad del fármaco y así evitar los efectos indeseables asociados al uso de disolventes lipídicos como el Cremophor[®]. Además, el paclitaxel así formulado ha conseguido aumentar su efectividad antitumoral.

El Prolindac[®] es otro conjugado polimérico construido a base de (hidroxipropil)metaacrilamida (HPMA) para la vehiculización un análogo del platino, el oxaliplatino. De esta forma se ha conseguido aumentar la eficacia del fármaco, que actualmente se encuentra en estudios de fase clínica II para el tratamiento de cáncer de ovario (33, 34).

El polímero HPMA ha sido también utilizado para formar conjugados con la doxorubicina, estando dos formulaciones denominadas PK1 y PK2 en ensayos clínicos fase II. La primera de ellas, la PK1, se está ensayando para el tratamiento del cáncer de colon, mama y pulmón, habiendo conseguido una reducción considerable de la toxicidad sistémica de la doxorubicina (35). La segunda de las formulaciones, la PK2, presenta la particularidad de poseer residuos de galactosamina que favorecen la acumulación hepática del complejo (30).

La pegilación también ha dado buenos resultados en términos clínicos en la formación de conjugados polímero-fármaco, estando algunas formulaciones de éste tipo en avanzadas fases de estudios clínicos. Así, el sistema NKTR-102 (28), es un conjugado entre el fármaco irinotecan y el PEG que actualmente se encuentra en estudios de fase II con la indicación para el tratamiento de cáncer de colon, mama y ovario. Esta formulación ha permitido aumentar su eficacia antitumoral en virtud de una mayor concentración de irinotecan en el tumor.

Otra formulación basada en la pegilación, es la denominada Prothecan[®], la cual a pesar de encontrarse actualmente discontinuada, sirve de base para explicar una interesante estrategia. Se trata de la camptotecina pegilada con una doble finalidad: aumentar el tiempo de vida media del fármaco, y conservar la conformación de la lactona activa de la camptotecina. Los estudios clínicos en fase II demostraron una mejora considerable de la efectividad antitumoral del fármaco aunque similar a la conseguida con otros fármacos de la misma familia tales como el topotecan y el exatecan. Actualmente se está desarrollando una nueva formulación con un derivado de la camptotecina, SN38, basada en esta estrategia (36). Finalmente el CRLX101, es una formulación de nanopartículas a base de un polímero de cadena lineal de ciclodextrinas que conjugan al fármaco camptotecina.

Esta formulación está siendo ensayada en estudios clínicos fase II para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, obteniéndose un aumento considerable de la residencia del fármaco dentro del tejido tumoral (37).

Tabla 3.- Formulaciones a base de conjugados poliméricos actualmente en fase de evaluación clínica.

CONJUGADOS				
Conjugados polímero-proteína				
Nombre comercial	Proteína	Polímero	Indicación	Status (año)
Zinostatin Stimalmer®	SMANCS	Estireno-anhídrido maléico	Carcinoma hepatocelular	Aprobado (1990)
Oncaspar®	L-asparaginasa	PEG	Leucemias	Aprobado (1994)
PEG-Asys®	Interferon α -2a	PEG	Melanoma y carcinoma renal	Fase I-II
PEG-Intron™	Interferon α -2b	PEG	Melanoma y carcinoma renal	Fase I-II
Conjugados polímero-fármaco				
Nombre comercial	Fármaco	Polímero	Indicación	Status
Opaxio® (Xyotax®)	Paclitaxel	Poliglutamato	Cáncer de mama y de ovario	Fase II-III
Prolindac (AP5346)	Platino-DACH	Hidroxipropil-metaacrilamida (HPMA)	Cáncer de ovario	Fase II
PK1	Doxorubicina	HPMA	Cáncer de mama, de pulmón y de colon	Fase II
PK2	Doxorubicina	HPMA - Galactosamina	Carcinoma hepatocelular	Fase II
NKTR-102	Irinotecan	PEG	Cáncer de mama Cáncer colorectal, de pulmón y de ovario	Fase III Fase II
Prothecan®	Camptotecina	PEG	Cáncer gástrico y de esófago	Fase II
CRLX101	Camptotecina	Ciclodextrinas	Cáncer de pulmón no microcítico	Fase II

3.4. Los nanomedicamentos en forma de micelas

Las micelas, son nanoestructuras originadas a partir del auto-ensamblaje de moléculas anfífilas, generalmente tensoactivos, proteínas o polímeros sintéticos o naturales, de tamaño comprendido entre los 10 y los 100 nm. Estos sistemas presentan una estructura tipo reservorio con un núcleo generalmente hidrofóbico en el que comúnmente se deposita al fármaco y una superficie hidrofílica (Figura 5) (38). Por su sencillez y versatilidad en cuanto a preparación y componentes empleados, las micelas son consideradas hoy en día como los nanomedicamentos con mayor potencial en clínica a corto plazo. En la Tabla 4 se resumen los sistemas más avanzados hasta la fecha.

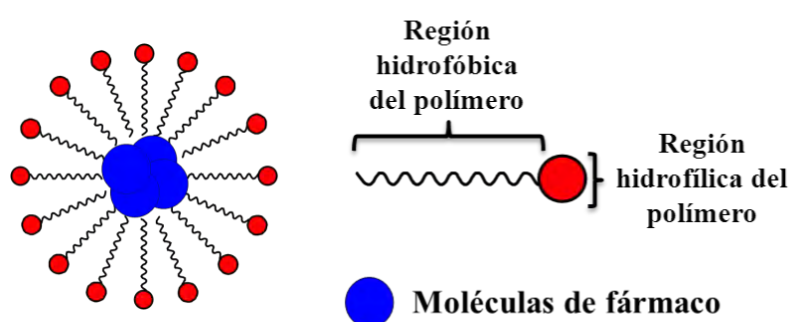


Figura 5.- Micelas. Esquema de una micela polimérica mostrando los componentes de la misma.

En la actualidad existen cinco formulaciones que se encuentran en avanzados estudios clínicos en la terapia de diferentes tipos de cáncer, todas ellas con resultados prometedores. Los taxanos, como el docetaxel y el paclitaxel, debido a su naturaleza hidrofóbica y a su muy baja solubilidad en agua son algunos de los candidatos ideales para ser formulados mediante esta herramienta. Así, el Genexol[®] PM es una formulación consistente en micelas poliméricas, construidas por un polímero de tipo dibloque de ácido poliláctico-PEG (PLA-PEG) encapsulando al paclitaxel. Los sistemas obtenidos presentan un rango de tamaños de los 20 a los 50 nm (39). Estas micelas se encuentran en estudios clínicos de fase III en su indicación para cáncer de mama, de pulmón no microcítico y páncreas.

Otra formulación de paclitaxel, es el denominado NK105 (40), constituida por micelas de PEG-Poliaspartato con un tamaño medio de 80 nm. Esta formulación se encuentra en estudios clínicos de fase II en su indicación para el cáncer de estómago (41). Finalmente, en lo referente a la vehiculización de paclitaxel en sistemas micelares, se encuentra el Paclical[®], micelas a partir de vitamina A (en la plataforma denominada XR-17) que se encuentran en fase III para el tratamiento de carcinoma ovárico (30). Este sistema presenta como principales ventajas la eliminación de la necesidad de premedicación y la

eliminación de los efectos adversos causados por los principales excipientes de la formulación comercial de paclitaxel.

Tabla 4.- Formulaciones de micelas actualmente en fase de evaluación clínica.

MICELAS				
Nombre comercial	Fármaco	Composición	Indicación	Status (año)
Genexol- PM[®]	Paclitaxel	Ácido poliláctico - PEG	Cáncer de mama y de ovario	Fase II
			Cáncer de ovario	Fase I-II ¹
			Cáncer de pulmón no microcítico	Fase II ¹
			Cáncer pancreático	Fase III ²
NK105	Paclitaxel	PEG-Poliaspartato	Cáncer de estomago	Fase II
Paclical[®]	Paclitaxel	Derivado de Vitamina A	Cáncer de ovario	Fase III
NK012	SN 38	PEG-poliglutamato	Cáncer de mama	Fase II
Nanoxel-PM[®]	Docetaxel	PEG-ácido-poli-D-l-láctico	Cáncer de mama	Fase I
NC-6004/ Nanoplatin[™]	Cisplatino	Ácido poliglutámico-PEG	Cáncer pancreático	Fase I
SP1049C	Doxorubicina	Pluronic	Cáncer de esófago y de estómago	Fase III

¹ En terapia combinada con la administración de carboplatino

² En terapia combinada con la administración de gemcitabina

Otra formulación actualmente en evaluación clínica fase II para el tratamiento de cáncer de mama es el NK012, constituida por micelas de PEG-poliglutamato que contienen un análogo de camptotecina, metabolito del irinotecan, el SN38. En esta formulación el principio activo se encuentra unido covalentemente a los residuos hidrofóbicos del copolímero, lo que permite una lenta liberación del mismo a partir de la degradación del propio sistema (42).

El cisplatino, incorporado en micelas de otro copolímero, el ácido poliglutámico-PEG, denominado NC-6004 (Nanoplatin[™]) (43) es otro sistema micelar indicado para el tratamiento del cáncer de páncreas en asociación con la gemcitabina, que se encuentra en fase II. Los resultados iniciales sugieren una reducción significativa de los efectos colaterales de neurotoxicidad y nefrotoxicidad asociados al cisplatino (44).

El docetaxel, un taxano, formulado en micelas de PEG-ácido poli-D-L-láctico(45), se encuentra en estudios clínicos fase I, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama bajo el nombre de Nanoxel-PM®. Ésta formulación ha conseguido una reducción significativa de los efectos adversos del Taxotere®.

Finalmente, el SP1049C, un sistema de micelas construidas a partir de una mezcla de copolímeros, Pluronic L61 y Pluronic F127, para la vehiculización de la doxorubicina se encuentra actualmente en fase clínica III, indicado para el tratamiento de adenocarcinomas y de cáncer de estómago (24). Esta formulación presenta un perfil de toxicidad mucho más favorable que el del fármaco solo, además de tener actividad frente a tumores generalmente resistentes a la doxorubicina sola.

4. ÁREAS EMERGENTES DE LA NANOMEDICINA ONCOLÓGICA

Dentro de las áreas emergentes en nanomedicina oncológica destacan las terapias basadas en la aplicación de fuentes de energía externa (terapia fotodinámica), la terapia génica o el desarrollo de vacunas específicas contra la enfermedad.

4.1. Terapia fotodinámica basada en el uso de nanomedicamentos

La terapia fotodinámica es una técnica que se fundamenta en el uso de energía luminosa. El mecanismo de acción de ésta terapia conlleva el uso de compuestos denominados fotosensibles, los cuales al ser irradiados por una fuente laser y en presencia de oxígeno, conducen a la formación de especies citotóxicas (46).

A pesar del éxito previsible de esta terapia, dentro de sus limitaciones cabe destacar la escasa estabilidad, el carácter hidrofóbico y la biodistribución indiscriminada de los agentes empleados. Por tanto, el uso de estrategias nanotecnológicas ofrece un panorama alentador al brindar la posibilidad de mejorar la estabilidad y solubilidad de los compuestos fotosensibles, a la vez que propiciar la orientación de dichos agentes en el organismo, consiguiendo una mayor especificidad de la terapia.

Al ser una estrategia relativamente nueva, no existen actualmente estudios clínicos de su aplicación en la terapia del cáncer, sin embargo, existen varios sistemas candidatos en desarrollo preclínico. Así por ejemplo, algunas formulaciones liposomales como el Foslip® o su análogo pegilado, FosPEG®, actualmente se encuentran en estudios preclínicos para el tratamiento del cáncer de mama encapsulando el agente fotosensible mTHPC (43, 44). También han sido desarrollados con este propósito nanopartículas de cerámica o metálicas modificadas en su superficie a fin de lograr su orientación específica (39, 40). Dentro de ellas destaca la formulación denominada Pc4SN consistente en

nanopartículas de silicio que asocian el agente fotosensible PC4 y cuyo uso está previsto para el tratamiento de melanomas (42, 45).

Además del uso de la luz como fuente de energía para la excitación de compuestos en la terapia contra el cáncer, en la actualidad se están estudiando otro tipo de fuentes energéticas tales como energías térmicas, magnéticas o de captura de neutrones (47). No obstante, y a pesar de la escasa toxicidad de estas terapias, una de las limitaciones asociadas al desarrollo clínico de las mismas reside en la incomodidad que representan para el paciente, por lo que su utilización que ha de venir compensada por un incremento significativo de su eficacia.

4.2. Terapia basada en el uso de nanopartículas magnéticas

El desarrollo de la ciencia de los materiales y la evolución de las técnicas para la consecución de nanopartículas a base de hierro, níquel o cobalto que exhiben propiedades magnéticas, llamadas nanopartículas magnéticas, ha permitido avanzar significativamente en cuanto a su potencial como terapias oncológicas. Una de las ventajas asociadas a esta terapia reside en su orientación selectiva mediada por el uso de fuerzas magnéticas (48).

El targeting por esta vía se lleva a cabo mediante el uso de un campo magnético externo, generalmente generado por magnetos de tierras raras o de campos y gradientes muy altos como aquellos compuestos por neodimio, hierro y boro (Nd-Fe-B) (49). El principio básico del targeting guiado mediante campos magnéticos es colocar un magneto dentro del tejido diana, por ejemplo dentro del tumor, para conseguir una acumulación de las nanopartículas orientadas sobre el mismo, si es que éstas están asociadas a algún tipo de fármaco, o bien, para ocasionar mediante el mismo procedimiento la acumulación de las nanopartículas en los vasos sanguíneos circundantes al tumor con la finalidad de obstruirlos y aislar al tumor de los nutrientes necesarios. Ésta última técnica ha sido diseñada y desarrollada desde inicios de 1970, sin embargo, problemas de biocompatibilidad e inestabilidad impidieron entonces mayores avances en esta área. Finalmente, otra estrategia ampliamente investigada en el uso de nanopartículas magnéticas es el de la hipertermia; ésta técnica se fundamenta en la producción de calor por parte de las nanopartículas magnéticas al ser expuestas a ciertos tipos de campos magnéticos por corriente alterna (AC), esto ocasiona el calentamiento de las mismas a más de 45°C lo que produce daños considerables a las células cancerosas (50).

El uso de nanopartículas magnéticas en la terapia del cáncer no solo se limita a su aplicación terapéutica, algunos estudios han demostrado que mediante el uso de estos sistemas es posible llevar a cabo el diagnóstico mediante técnicas de contraste. Actualmente, las nanopartículas magnéticas están siendo

investigadas para la visualización de metástasis en los nodos linfáticos, algo que con las técnicas actuales es imposible de conseguir (51).

4.3. Terapias génicas

La posibilidad de inducir la expresión de una proteína terapéutica (insertando un gen funcional) o en el caso contrario de suprimir la expresión aberrante de una proteína (inhibiendo la expresión de un gen defectuoso) cuando ésta sea el origen de una determinada enfermedad, abre innumerables posibilidades para revolucionar la práctica clínica (52). Como en otros casos, la nanotecnología ofrece interesantes oportunidades para proteger al material genético frente a su degradación y, sobre todo, para conseguir su liberación selectiva a nivel intracelular.

Hasta el momento se han desarrollado dos tipos de sistemas para la transferencia de material genético, los virales y no virales o de naturaleza sintética (53). Los sistemas sintéticos son los que aborda principalmente la nanotecnología en virtud de la combinación adecuada de biomateriales que pueden ser a su vez de origen natural o sintético. De la gran variedad de vehículos sintéticos desarrollados hasta el momento (54), cabe destacar la formulación liposomal denominada Allovectina 7[®], la cual contiene una secuencia de ADN plasmídico que codifica la cadena pesada HLA-B7 y la microglobulina $\alpha 2$, ambos constituyentes del antígeno MHC-1(55). El plásmido se combina con lípidos catiónicos y se inyecta intratumoralmente. Actualmente se encuentra en estudios clínicos en fase II indicado para el tratamiento del melanoma metastático y para el cáncer de cabeza y cuello (56).

Otra formulación liposomal de este tipo, y que actualmente se encuentra iniciando estudios clínicos en fase I (57), es la Atu-027, construido a partir de lípidos catiónicos pegilados, indicado para el tratamiento de tumores sólidos. La molécula de siRNA en este caso está diseñada para la inhibición de la proteína quinasa N3 (PKN-3), la inhibición del mecanismo de ésta proteína está asociado con varios mecanismos antiangiogénicos (58).

Por último, existe una formulación de nanopartículas, a base de un polímero lineal de ciclodextrinas, funcionalizadas con transferrina, denominada CALAA-01, que se encuentra actualmente en estudios de fase clínica I para el tratamiento de tumores sólidos. El ingrediente activo es una molécula de ARN interferente pequeño (siRNA) capaz de reducir la expresión de la subunidad M2 de la ribonucleotido reductasa (R2), una enzima esencial requerida para la biogénesis del ADN (59) sobreexpresada en una gran variedad de cánceres gástricos asociada a la quimioresistencia, y cuya inhibición se ha descubierto como una interesante estrategia terapéutica, especialmente para las líneas tumorales MKN-1, MKN-7, and SNU-719 (60).

4.4. *Nanovacunas contra el cáncer*

La aplicación de la nanotecnología al desarrollo de vacunas ofrece interesantes posibilidades al permitir diseñar nanosistemas que promueven la captación del antígeno por las células presentadoras de antígeno (CPA) (61). Además, los nanosistemas permiten la incorporación de agentes adyuvantes auxiliares que al liberarse conjuntamente con el antígeno permiten aumentar su potencia, o bien para modular la respuesta inmune y dar lugar a respuestas celulares (62). Las vacunas contra el cáncer ofrecen múltiples ventajas con respecto a las terapias tradicionales, principalmente debido a una especificidad incrementada, toxicidad reducida y el efecto a largo plazo producido por la memoria inmunológica. Dichas vacunas pueden desarrollarse como una estrategia profiláctica o terapéutica siendo en ambos casos el objetivo la biodistribución selectiva hacia las células dendríticas (63).

Algunas formulaciones de liposomas y nanopartículas se encuentran actualmente en investigación, resaltando la L-BLP25 (o Stimuvax®), una formulación desarrollada en 1998, que consiste en un sistema liposomal, a base de colesterol, dimiristoil fosfatidilglicerol y dipalmitoil fosfatidilcolina, que encapsula al péptido sintético BLP25 y al adyuvante MPLA. Ésta se encuentra actualmente en fase clínica III para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en Asia y ha mostrado un aumento considerable en la supervivencia de los grupos tratados (64).

5. TENDENCIAS FUTURAS EN NANOTERAPIAS ONCOLÓGICAS: EL NANOTERANÓSTICO

El desarrollo exponencial experimentado por la biología y la medicina molecular en las últimas décadas ha permitido dilucidar numerosos mecanismos celulares y moleculares involucrados en la aparición y evolución del cáncer lo que puede ser aprovechado por la nanotecnología para el diseño de terapias más eficaces, seguras y cómodas para el paciente, además para la detección cada vez más temprana de la enfermedad y la monitorización de la misma a través del tratamiento.

En este sentido, en los últimos años se ha ido forjando una nueva herramienta dentro de la nanomedicina contra el cáncer denominada “teranóstico”, la cual precisamente consiste en la suma de las estrategias de diagnóstico, tratamiento y evaluación de la enfermedad en un mismo dispositivo nanométrico aprovechando los avances en el targeting y las técnicas de contraste actuales (Figura 6) (65).

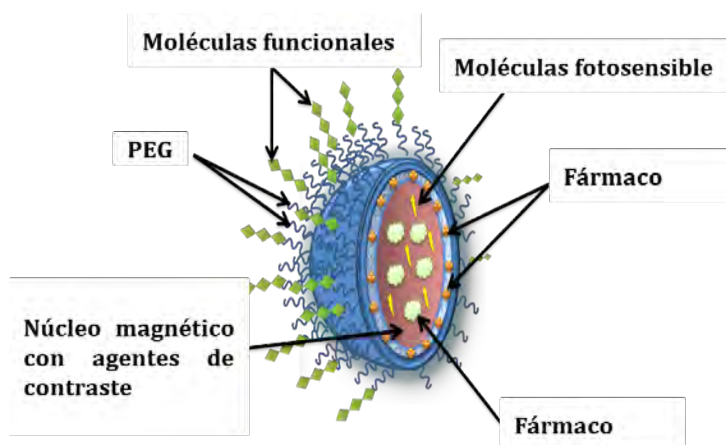


Figura 6.- Modelo de un sistema teranóstico. El nanosistema incluye además de un fármaco, un agente fotosensible, un agente magnético y agentes de contraste para permitir tanto la orientación selectiva como el diagnóstico y la monitorización de la terapia.

Dentro de las ventajas y soluciones que ofrece el teranóstico se encuentran entre otras, 1) la posibilidad de monitorizar en tiempo real la biodistribución ya sea del fármaco administrado o del nanomedicamento en su conjunto, esto último siempre de la mano de la asociación entre un agente terapéutico y un agente de contraste en el sistema. 2) Analizar la distribución y acumulación del fármaco o nanomedicamento en el sitio de acción a través de técnicas de imagen o de contraste, utilizando técnicas como el PET o RMN. 3) Monitorizar los diferentes mecanismos de liberación de fármacos desde los nanomedicamentos. 4) Provocar o controlar la liberación de los fármacos desde el nanomedicamento a través del uso de energías externas que provoquen cierta reacción en la estructura del nanomedicamento. 5) Ayudar a la elección de una terapia determinada en el tratamiento, o en su caso ayudar a predecir la respuesta terapéutica de un nanomedicamento, esto por medio de la monitorización del nanomedicamento en el organismo, sabiendo dónde se distribuye y dónde se localiza el mismo, podemos saber si dicha terapia es efectiva para determinado tipo de tumor, por ejemplo en los casos de tumores que presentan el efecto EPR (66).

Y finalmente, el objetivo principal del teranóstico radica en 8) combinar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en una misma terapia. Por medio del uso de agentes de contraste, moléculas funcionales, sistemas nanométricos y el fármaco adecuado, es posible que los sistemas empleados en el nanoteranóstico permitan el desarrollo de sistemas capaces de diagnosticar o identificar el cáncer desde sus estados más tempranos, permitiendo la visualización de las células anormales y su consecuente tratamiento farmacológico (67).

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Muchas son las estrategias utilizadas en el desarrollo de nanomedicamentos oncológicos, brindando la gran mayoría resultados prometedores en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Es previsible, por tanto, que cada vez más frecuencia nos encontremos con sistemas de éste tipo como tratamientos de primera línea en la terapia del cáncer.

Además, la nanomedicina podría aportar un cambio sin precedentes en los paradigmas actuales referentes a la comprensión de la interacción de los fármacos y dispositivos terapéuticos con las células tumorales, en tiempo real y en una escala celular e incluso molecular. Éste conocimiento podría resultar en nuevas estrategias para el diagnóstico y la prevención de la enfermedad, ya que previsiblemente los nanomedicamentos permitirán la detección y el seguimiento de la enfermedad desde los primeros indicios de su aparición.

El objetivo a largo plazo de lo que podríamos denominar nano-oncología consiste en consolidar una medicina personalizada que pueda tratar el cáncer aún antes de que este se manifieste como una amenaza a la vida del paciente, mediante técnicas de reconocimiento específico de células cancerosas o a parámetros genéticos que determinen la enfermedad. Además, los nanomedicamentos permitirán tratar la enfermedad a la vez que, por medio de técnicas de imagen podrá realizar una monitorización en tiempo real de la evolución del mismo.

7. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, Programa Consolider Ingenio, Ref. CSD2006-00012) y la Xunta de Galicia (Grupos de Referencia Competitiva-Fondos FEDER y PGIDIT 08CSA045209PR)

8. REFERENCIAS

1. Diccionario del Cáncer. National Cancer Institute. (2011). <http://www.cancer.gov/diccionario/>.
2. Parkin, D.M. (2001). Global cancer statistics in the year 2000. *The Lancet Oncology*, 2(9), 533-543.
3. Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities & challenges. *Nat Rev Cancer*, 5(3), 161-171.
4. Maeda, H., et al. (2009). Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 71(3), 409-419.
5. Fang, J., & al. (2011). The EPR effect, Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, & limitations & augmentation of the effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(3), 136-151.
6. Torchilin, V. (2011). Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev*, 63(3), 131-135.

7. Danhier, F., & al. (2010). To exploit the tumor microenvironment: Passive & active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 148(2), 135-146.
8. Owens Iii, D.E., & al. (2006). Opsonization, biodistribution, & pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 307(1), 93-102.
9. Gabizon, A., & al. (1992). The role of surface charge & hydrophilic groups on liposome clearance in vivo. *Biochimica & Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1103(1), 94-100.
10. Howard, M.D., & al. (2008). PEGylation of nanocarrier drug delivery systems: State of the art. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4(2), 133-148.
11. Molineux, G. (2002). Pegylation: engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 28, Supplement 1, 13-16.
12. Vila-Jato, J. L. (2009). *Nanotecnología Farmacéutica: Realidades y posibilidades farmacoterapéuticas*. Monografías, Madrid, España: Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. 409.
13. Byrne, J. D., & al. (2008). Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15), 1615-1626.
14. Wang, M. & al. (2010). Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacological Research*, 62(2), 90-99.
15. Kalli, K.R., & al. (2008). Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 108(3), 619-626.
16. Oyarzun-Ampuero, F.A., & al. (2011). A new drug nanocarrier consisting of polyarginine & hyaluronic acid. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 79(1), 54-57.
17. Mizrahy, S., & al. (2011). Hyaluronan-coated nanoparticles: The influence of the molecular weight on CD44-hyaluronan interactions & on the immune response. *J Control Release*, 156, 231-238.
18. Schliemann, C., & al. (2007). Antibody-based targeting of the tumor vasculature. *Biochimica & Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1776(2), 175-192.
19. Fay, F., & al. (2011). Antibody-targeted nanoparticles for cancer therapy. *Immunotherapy*, 3(3), 381-394.
20. Lian, T., & al. (2001). Trends & developments in liposome drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(6), 667-680.
21. Malam, Y., & al. (2009). Liposomes & nanoparticles, nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(11), 592-599.
22. Martin, F. (2011). Comparison of Liposomal Doxorubicin Products: Myocet Vs. DOXIL. Apples to Apples? http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3763s2_08_martin/sld001.htm.
23. Yang, F., & al. (2011). Liposome based delivery systems in pancreatic cancer treatment: From bench to bedside. *Cancer Treatment Reviews*, 37(8), 633-642.
24. Hervella, V., & al. (2008). Nanomedicine: New Challenges & Opportunities in Cancer Therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4(3), 276-292.
25. Gelderblom, H., & al. (2001). Cremophor EL: the drawbacks & advantages of vehicle selection for drug formulation. *European Journal of Cancer*, 37(13), 1590-1598.
26. Alexis, F., & al. (2010). *Nanoparticle Technologies for Cancer Therapy Drug Delivery*, M. Schäfer-Korting, Editor Springer Berlin Heidelberg. 55-86.
27. Desai, N., & al. (2009). SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head & Neck Cancer Patients. *Translational Oncology*, 2(2), 59-64.
28. Merle, (2011). Presentation of Livatag® (BioAlliance Pharma) survival results. in International liver cancer congress. Hong Kong.

29. Duncan, R. (2006). Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 688-701.
30. Vicent, M.J., & al. (2006). Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer. *Trends in Biotechnology*, 24(1), 39-47.
31. Graham, M.L. (2003). Pegaspargase: a review of clinical studies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(10), 1293-1302.
32. Canal, F., & al. Polymer-drug conjugates as nano-sized medicines. *Current Opinion in Biotechnology*, 22, 894-900.
33. Campone, M., & al. (2007). P hase I & pharmacokinetic trial of AP5346, a DACH-platinum-polymer conjugate, administered weekly for three out of every 4 weeks to advanced solid tumor patients. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, 60(4), 523-533.
34. Nowotnik, D. & al. (2009). ProLindac™ (AP5346): A review of the development of an HPMa DACH platinum Polymer Therapeutic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(13), 1214-1219.
35. Li, C., & al. (2008). Polymer-drug conjugates: Recent development in clinical oncology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(8), 886-898.
36. Pasut, G., & al. (2009). PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: An overview. , *Advanced Drug Delivery Reviews*61(13), 1177-1188.
37. Schluep, T., & al. (2006). Preclinical Efficacy of the Camptothecin-Polymer Conjugate IT-101 in Multiple Cancer Models. *Clinical Cancer Research*, 12(5), 1606-1614.
38. Blanco, E., & al., (2011). Nanomedicine in cancer therapy: Innovative trends & prospects. *Cancer Science*, 102(7), 1247-1252.
39. Oerlemans, C., & al., (2010). Polymeric Micelles in Anticancer Therapy: Targeting, Imaging & Triggered Release. *Pharmaceutical Research*, 27(12), 2569-2589.
40. NK105 Paclitaxel Micelle. (2011). (cited 2011 17-10-2011); Available from: <http://www.nanocarrier.co.jp/en/research/pipeline/01.html>.
41. Kato, K., & al. Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, for previously treated advanced or recurrent gastric cancer. *Investigational New Drugs*, 1-7.
42. Yasuhiro, M. (2011). Preclinical & clinical studies of NK012, an SN-38-incorporating polymeric micelles, which is designed based on EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(3), 184-192.
43. Kataoka, K., & al. (2006). Polymeric micelle containing cisplatin enclosed therein & use thereof, Toudai TLO, Ltd.: USA.
44. Uchino, H., & al. (2005). Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity & neurotoxicity of cisplatin in rats. *British Journal of Cancer*, 93(6), 678-687.
45. Lee, S.-W., & al. Development of docetaxel-loaded intravenous formulation, Nanoxel-PM™ using polymer-based delivery system. *Journal of Controlled Release*, 155, 262-271.
46. Paszko, E., & al. (2011). Nanodrug applications in photodynamic therapy. *Photodiagnosis & Photodynamic Therapy*, 8(1), 14-29.
47. Sharma, R., & al. (2009). Newer nanoparticles in hyperthermia treatment & thermometry. *Journal of Nanoparticle Research*, 11(3), 671-689.
48. Rozanova, N., & al. (2008). Metal & Magnetic Nanostructures for Cancer Detection, Imaging, & Therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4(4), 377-399.
49. Prijic, S., et al. (2011). Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology. *Radiology & Oncology*, 45(1), 1-16.
50. Jordan, A., & al. (1999). Endocytosis of dextran & silan-coated magnetite nanoparticles & the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. *Journal of Magnetism & Magnetic Materials*, 194(1-3), 185-196.

51. Nune, S.K., & al. (2011). Advances in lymphatic imaging & drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(10-11), 876-885.
52. Hu, Y.-L., & al. (2010). J Mesenchymal stem cells: A promising targeted-delivery vehicle in cancer gene therapy. *Journal of Controlled Release*, 147(2), 154-162.
53. Rochlitz, C.F. (2001). Gene therapy of cancer. *SWISS MED WKLY*, 131, 4-9.
54. Jeong, J.H., & al. (2011) Self-Assembled & Nanostructured siRNA Delivery Systems. *Pharmaceutical Research*, 28(9), 2072-2085.
55. Bedikian, A.Y., & al. (2008). Allovectin-7 therapy in metastatic melanoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8(6), 839-844.
56. Bedikian, A.Y., & al. (2010). A phase 2 study of high-dose Allovectin-7 in patients with advanced metastatic melanoma. *Melanoma Research*, 20(3), 218-226.
57. Study With Atu027 in Patients With Advanced Solid Cancer. (2011)
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00938574?term=atu+027&rank=1>.
58. Aleku, M., & al. (2008). Atu027, a Liposomal Small Interfering RNA Formulation Targeting Protein Kinase N3, Inhibits Cancer Progression. *Cancer Research*, 68(23), 9788-9798.
59. Davis, M.E. (2009). The First Targeted Delivery of siRNA in Humans via a Self-Assembling, Cyclodextrin Polymer-Based Nanoparticle: From Concept to Clinic. *Molecular Pharmaceutics*, 6(3), 659-668.
60. Morikawa, T., & al. (2010). Expression of ribonucleotide reductase M2 subunit in gastric cancer & effects of RRM2 inhibition in vitro. *Human Pathology*, 41(12), 1742-1748.
61. O'Hagan, D.T., & al. (2006). Novel approaches to pediatric vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(1), 29-51.
62. Vicente, S., & al. (2009). Nanovacunas, in *Nanotecnología Farmacéutica: Realidades y posibilidades farmacoterapéuticas*, J.L. Vila-Jato, Editor, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia: Madrid, España. 320.
63. Shurin, M.R., & al. (2011). Regulatory dendritic cells New targets for cancer immunotherapy. *Cancer Biology & Therapy*, 11(11), 988-992.
64. Sangha, R., & al. (2007). L-BLP25, A Peptide Vaccine Strategy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, 13(15), 4652s-4654s.
65. Pene, F., & al. (2009). Toward theragnostics. *Critical Care Medicine*, 37(1), S50-S58
10.1097/CCM.0b013e3181921349.
66. Kievit, F.M., & al. (2011). Cancer Nanotheranostics: Improving Imaging & Therapy by Targeted Delivery Across Biological Barriers. *Advanced Materials*, 23(36), H217-H247.
67. Lammers, T., & al. (2010). Nanotheranostics & Image-Guided Drug Delivery: Current Concepts & Future Directions. *Molecular Pharmaceutics*, 7(6), 1899-1912.

Síntesis de Inhibidores Selectivos de MMP-2 utilizando Química Click

José María Zapico¹, Pilar Serra¹, Josune García Sanmartín², Kamila Filipiak^{1,3}, Alfredo Martínez², Sonsoles Martín Santamaría¹, Beatriz de Pascual-Teresa¹, Ana Ramos^{1*}

¹Departamento de Química, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, Urbanización Montepríncipe, 28668 Boadilla del Monte, Madrid, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) C/ Piqueras 98, 26006 Logroño, Spain. ³Department of Molecular Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, The John Paul II Catholic University of Lublin, 20-718 Lublin, Poland.

Recibido el 4 de abril de 2011.

e-mail: bpaster@ceu.es

RESUMEN

Siguiendo una estrategia de diseño basado en fragmentos, se describe la síntesis de una nueva serie de inhibidores de MMP-2. Para ello, se parte de un fragmento que contiene simultáneamente un grupo hidroxamato como Zinc Binding Group (ZBG) y un grupo azida. Esta subunidad se conecta mediante química "click" con otros fragmentos lipófilos que contienen un alquino terminal y que han sido seleccionados para interactuar de manera selectiva con el subsitio S1' de la MMP-2. Los compuestos sintetizados más activos, 20 y 21, presentan una alta potencia inhibitoria en MMP-2. Además, el compuesto 20 presenta un prometedor perfil de selectividad frente a algunas metaloproteasas consideradas anti-diana en cáncer, como MMP-8 y MMP-9.

Palabras clave: Inhibidores MMP-2; Hidroxamatos; Química "click"; Modelado molecular; Evaluación biológica.

ABSTRACT

Synthesis of Selective MMP-2 Inhibitors Using Click Chemistry

A new series of selective MMP-2 inhibitors is described, following a fragment-based drug design approach. A fragment containing an azide group and a well known hydroxamate ZBG, was synthesized. A click chemistry reaction was used to connect the azide to lipophilic alkynes selected to interact selectively with the S1' subunit of MMP-2. The most active compounds, 20 and 21, displayed high values of IC50

against MMP-2. In addition, compound 20 has shown also a promising selectivity profile against some antitarget metalloproteinases in cancer, such as MMP-8, and MMP-9.

Key words: MMP-2 inhibitors; Hydroxamates; Click chemistry; Docking; Biological evaluation.

1. INTRODUCCIÓN

Las Metaloproteasas de la Matriz (MMPs), también conocidas como matrixinas, son una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que poseen zinc en su centro catalítico. Las MMPs son responsables del remodelado y la degradación de la matriz extracelular, por lo que están implicadas en una gran variedad de procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, enfermedades neurológicas (1, 2), artritis (3), enfermedades cardiovasculares (4, 5), y varios procesos relacionados con el cáncer, como la angiogénesis, apoptosis, proliferación celular y metástasis (6-8).

En la actualidad, se conocen en vertebrados al menos 26 MMPs (9), 23 de las cuales han sido detectadas en humanos (10). Están clasificadas en seis grupos: colagenasas: MMP1, MMP8, MMP13 y MMP18; gelatinasas: MMP2 y MMP9; estromelinas: MMP3, MMP10 y MMP11; matrilisinas: MMP7 y MMP26; MMPs de la membrana: MMP14 a MMP17, MMP24 y MMP25 y otras MMPs (10).

Originalmente, se pensó que las MMPs estaban implicadas fundamentalmente en la invasión y metástasis, debido al remodelado que provocan en la matriz extracelular, permitiendo de ese modo a las células tumorales acceder a los vasos sanguíneos y linfáticos. Este mecanismo se propuso debido al incremento de la capacidad de invasión que poseen las líneas celulares que sobreexpresan MMPs. Más recientemente, se ha visto que las MMPs pueden estar implicadas también en el crecimiento de tumores primarios. La remodelación de la matriz extracelular en las proximidades de un tumor primario puede proporcionarle los requerimientos especiales necesarios para su crecimiento (11).

Se ha descrito un gran número de compuestos que actúan como inhibidores de MMPs y que han permitido deducir cuáles son las características estructurales necesarias para presentar actividad y que se pueden resumir en:

- Un grupo funcional conocido como *Zinc-Binding Group*, ZBG (ácido hidroxámico, ácido carboxílico, sulfhidrilo, etc.), capaz de unirse al Zn^{2+} catalítico.
- Al menos un grupo funcional capaz de formar un enlace de hidrógeno con el esqueleto de la proteína.

-Una o más cadenas laterales que puedan establecer interacciones de van der Waals con los subsitios de la enzima.

Los hidroxamatos han sido los ZBGs más utilizados en el desarrollo de inhibidores de MMPs, ya que se coordinan al zinc formando un quelato a través de dos enlaces. La capacidad de unión de estos inhibidores no se debe únicamente a esta coordinación con el Zn^{2+} catalítico, sino que la afinidad y, sobre todo, la selectividad entre las diferentes MMPs, se debe fundamentalmente a la interacción de otros grupos de la molécula con diferentes subsitios de la enzima. Especialmente interesante, es la región conocida como sitio S1', por ser una de las que más diferencias presenta entre las diferentes MMPs (12, 13). Modificaciones realizadas sobre la parte del inhibidor que interacciona con este subsitio (P1') han llevado a un aumento (14, 15) o disminución de la selectividad (16, 17).

Por el momento, solamente se han validado experimentalmente como dianas contra el cáncer las MMPs 1, 2 y 7 (9, 18). De ellas, la MMP-2 se está erigiendo en los últimos años en la más interesante para el diseño de agentes antitumorales. La MMP-1 parece ser la causante del síndrome musculoesquelético observado clínicamente con inhibidores poco selectivos de MMPs (19). Por otro lado, la inhibición de otras MMPs como la 3 y 8 puede incrementar la tumorigénesis y metástasis (20, 21). La MMP-9 es una enzima muy particular, ya que su inhibición puede ser útil en el tratamiento de pacientes con cáncer en una etapa inicial, sin embargo debe evitarse en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad (9).

El papel de la MMP-2 en cáncer está relacionado con la estimulación del crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis, a través de su implicación en la degradación de la matriz extracelular (22). Además, se ha visto que en muestras de tumor humano está sobreexpresada y se ha identificado en asociación con células altamente invasivas. Por estas razones se ha considerado como una importante diana contra el cáncer, y el diseño de inhibidores selectivos de esta enzima puede conducir a interesantes agentes anticancerosos (23).

El objetivo de nuestro trabajo, es la búsqueda de inhibidores selectivos de MMP-2 y especialmente frente a MMP-9, otra gelatinasa con una gran homología de secuencia en el sitio activo y cuya inhibición, como ya hemos mencionado, nos interesa evitar.

Entre los inhibidores de MMP-2 descritos en la bibliografía, cabe destacar los hidroxamatos de estructura general **1** (Figura 1), que poseen un ciclo de tetrahidropirano y una sulfona en posición α respecto al grupo hidroxamato (24-27). Algunos de ellos, presentan una elevada actividad en MMP-2, MMP-9 y MMP-13, mientras que son inactivos frente a MMP-1.

Por esta razón, hemos empleado el esqueleto de α -sulfona- α -tetrahidopiranyl hidroxamato en el diseño de nuevos inhibidores que, manteniendo la potente actividad frente a MMP-2 y selectividad frente a MMP-1, sean también selectivos frente a otras metaloproteasas, especialmente MMP-9.

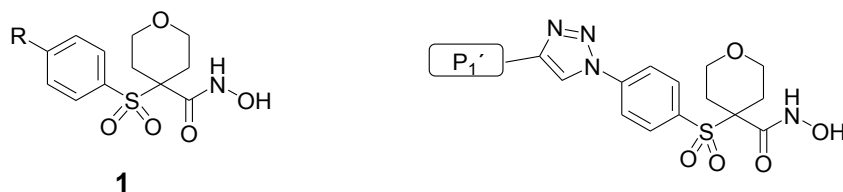


Figura 1.- Inhibidores de MMP-2 descritos con estructura general **1** (izquierda) y estructura general de los inhibidores descritos en este trabajo.

Para ello, hemos utilizado una estrategia basada en el uso de química “click” para conectar el fragmento que contiene el ZBG con otros fragmentos de carácter lipófilo, seleccionados para interactuar con el subsitio S1’ de la enzima, de acuerdo a los datos recogidos en la bibliografía sobre inhibidores de MMP-2 (28).

La química “click” y, concretamente, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una azida y un alquino catalizada por cobre (I) (Copper Azide Alkyne Cycloaddition, CuAAC) se ha utilizado en el descubrimiento de inhibidores de diferentes enzimas, como por ejemplo acetilcolinesterasa (29-31), proteasa del HIV-1 (32, 33), tirosina quinasa de Abelson (34), *trans*-sialidasa de *trypnosoma cruzi* (35), y caspasas (36). Se ha empleado también esta estrategia en la búsqueda de inhibidores selectivos de MMP-7 frente a termolisina y colagenasa (37).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Síntesis general

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación antes de su uso: el tetrahidrofurano sobre sodio-benzofenona bajo atmósfera de argón y el acetonitrilo sobre hidruro cálcico.

La separación de los crudos de reacción y la purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 230-240 mesh y el eluyente indicado en cada caso. El análisis de los productos de reacción se realizó por cromatografía en capa fina (kiesegel 60F-254). Para la detección de los compuestos se utilizó luz ultravioleta ($\lambda = 254$ y 365 nm) y PMA al 5% en etanol.

Los puntos de fusión se determinaron en un tubo capilar abierto en un aparato Stvert Scientific SMP3 y están sin corregir. Los compuestos se

caracterizaron por ^1H RMN, ^{13}C RMN, espectrometría de masas y análisis elemental.

2.2. Síntesis del fragmento F_1 (azida2)

[(4-Nitrofenil)sulfanil]acetato de metilo (3). A una disolución de 4-nitrobencenotiol (5,05 g, 26,01 mmol) en DMF (50 mL) y a 0 °C se añade K_2CO_3 (5,39 g, 39,02 mmol). La mezcla de reacción se agita 15 min a 0 °C, a continuación se añade bromoacetato de metilo (2,65 mL, 28,62 mmol) y se agita a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente, se diluye con AcOEt (200 mL) y la disolución se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO_4), filtra y evapora a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano: AcOEt 85:15 para dar **3** (5,80 g, 98%) como un sólido blanco, P.F. 69,8-71,2 °C (EtOH).

[(4-Nitrofenil)sulfonil]acetato de metilo (4). A una disolución de **3** (5,72 g, 25,17 mmol) en MeOH (50 mL) y agua (5 mL), se añade a 0 °C Oxone (38,69 g, 62,93 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Los restos de Oxone se eliminan por filtración y se lavan con MeOH. La fracción metanólica se concentra a vacío, se disuelve en AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, se evapora a sequedad y se recrystaliza en AcOEt para dar **4** (5,84 g, 90%) como un sólido amarillento, P.F. 130,3-131,8 °C (AcOEt).

4-[(4-Nitrofenil)sulfonil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de metilo (5). A una disolución de **4** (3,00 g, 11,57 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C se añade K_2CO_3 (4,00 g, 28,93 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se añaden bis-(2-bromoetil)eter (2,95 g, 12,73 mmol), DMAP (85 mg, 0,69 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (256 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 24 h y a continuación se vierte sobre HCl 1N (100 mL). El sólido obtenido se filtra y se lava con hexano para dar, tras recrystalización en AcOEt, **5** como un sólido amarillento (4,66 g, 76%), P.F. 192,8-194,6 °C.

Ácido 4-[(4-nitrofenil)sulfonil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (6). A una disolución de **5** (3,94 g, 11,96 mmol) en THF (40 mL) se añade una disolución de NaOH 1N (120 mL) y la mezcla se agita 4 h a temperatura ambiente. A continuación se concentra, se suspende en H_2O y se lava con AcOEt. La fase acuosa se acidifica a pH 2 con HCl 3N y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y evapora a sequedad para dar **6** (3,40 g, 90%) como un sólido blanco, P.F. 239,3-240,3 °C (descompone).

Ácido 4-[(4-aminofenil)sulfonil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (7). A una disolución de **6** (3,94 g, 12,50 mmol) en EtOH (150 mL) y H_2O (50 mL) se

añade Pd/C (10%) (250 mg) y se introduce en un sistema de hidrogenación Parr, manteniendo una presión de hidrógeno de 60 p.s.i durante 5 h a temperatura ambiente. Se elimina el paladio por filtración y a continuación el disolvente a vacío para obtener **7** (3,40 g, 95%) como un sólido blanco, P.F. 227,6-228,8 °C.

Ácido 4-[(4-azidofenil)sulfonyl]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxylic (8). El compuesto **7** (1,99 g, 6,98 mmol) se disuelve en CH₃CN anhidro (50 mL) y bajo argon y a 0 °C se añaden Bu^tONO (1,24 mL, 10,47 mmol) y TMSN₃ (1,10 mL, 8,38 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min y posteriormente 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 97,5:2,5 para obtener **8** (2,04 g, 94%) como un sólido amarillento, P.F. 191,4-192,4 °C (descompone).

4-[(4-Azidofenil)sulfonyl]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)tetrahydro-2H-pirano-4-carboxamide (9). A una disolución de **8** (1,65 g, 5,30 mmol) en DMF (20 mL) se añaden HOBt (859 mg, 6,36 mmol), NMM (1,75 mL, 15,90 mmol), NH₂-OTHP (1,24 g, 10,60 mmol) y EDCI (1,42 g, 7,42 mmol). La reacción se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se diluye con AcOEt (60 mL) y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad. El sólido obtenido se recrystaliza en EtOH y agua para obtener **9** (1,97 g, 91%) como un sólido anaranjado, P.F. 194,2-195,8 °C.

4-[(4-Azidofenil)sulfonyl]-N-hydroxytetrahydro-2H-pirano-4-carboxamide (2). A una disolución de **9** (1,92 g, 4,69 mmol) en dioxano (10 mL) se añaden HCl 4N en dioxano (5,86 mL, 23,43 mmol) y MeOH (10 mL). La reacción se agita 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío. El sólido obtenido se recrystaliza de EtOH y agua para dar **2** (1,36 g, 89%) como un sólido naranja, P.F. 197,2-198,1 °C (descompone).

2.3. Síntesis del fragmento F₂ (alquinos)

N-(Prop-2-in-1-ylcarbamoyl)benzenesulfonamide (10). A una disolución de propargilamina (1,48 g, 26,38 mmol) en CH₃CN anhidro (40 mL) se añade, bajo argón, isocianato de bencenosulfonyl (5,09 g, 26,38 mmol). La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío y el sólido obtenido se recrystaliza de AcOEt para dar **10** (5,47 g, 87%) como un sólido blanco, P.F. 161,8-163,6 °C.

[3-(4-Pentilfenil)prop-1-ynyl] trimethylsilane (13) A una mezcla de virutas de magnesio (0,34 g, 14,04 mmol) y yodo (10 mg) en THF anhidro (2 mL), se añade en atmósfera de argón una fracción (1 mL) de una disolución de 1-bromo-4-pentilbenzene (3,00 g, 12,81 mmol) en THF anhidro (10 mL). Una vez empezada la formación del magnesiano y tras la posterior adición de 10 mL de THF anhidro, se

completa la adición, gota a gota, de la disolución del bromuro de arilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo 2 h y, una vez fría, el exceso de magnesio se elimina por filtración vía cánula. A la disolución restante se le añade (3-bromoprop-1-inil)trimetilsilano (2,0 g, 10,25 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo 12 h, se enfría y se concentra a vacío. Se añade una disolución de HCl 1N (50 mL) al crudo y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano, para obtener **(13)** (708 mg, 21%) como un líquido incoloro.

[3-(4-Fenoxifenil)prop-1-inil]trimetilsilano (14) Siguiendo el método anterior se parte de 1-bromo-4-fenoxibenceno (4,00 g, 16,06 mmol), virutas de magnesio (0,42 g, 17,29 mmol), yodo (10 mg) y (3-bromoprop-1-inil)trimetilsilano (2,36 g, 12,35 mmol). Tras la purificación cromatográfica con hexano:CH₂Cl₂ (95:5) como eluyente se obtiene **14** (1,15 g, 33%) como un líquido incoloro.

1-Pentil-4-(2-propin-1-il) benceno (11) El alquino **13** (618 mg, 2,39 mmol) se disuelve en EtOH (10 mL) y se le añaden gota a gota una disolución de nitrato de plata (609 mg, 3,59 mmol) en agua (3 mL) y EtOH (7 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 30 min y a continuación se añade una disolución de KCN (1,58 g, 23,91 mmol) en agua (3 mL). La mezcla se extrae con Et₂O, y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad. Se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando hexano como eluyente, para obtener **11** (430 mg, 97%) como un aceite incoloro que descompone con el tiempo.

1-Fenoxi-4-(2-propin-1-il)benceno (12) Siguiendo el método anterior, se parte de **14** (1,15 g, 4,10 mmol), AgNO₃ (1,05 g, 6,15 mmol) y KCN (2,67 g, 41,01 mmol). Tras la purificación cromatográfica empleando como eluyente hexano:CH₂Cl₂ 9:1 se obtiene **12** (734 mg, 86%) como un aceite incoloro que descompone con el tiempo.

2.4. Síntesis general de triazoles

A una mezcla de la azida **2** (1 equiv) y alquino (1,2-1,3 equiv.) en Bu^tOH y H₂O (V/V = 1:1, 5 mL) y bajo argón, se añade ascorbato sódico (2 equiv. de una disolución acuosa 1 M recientemente preparada) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (0,5 equiv. de una disolución acuosa 0,25 M). La mezcla de reacción se agita vigorosamente toda la noche, tras lo que se añade agua (20 mL) y hielo. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua (2 x 10 mL) y hexano (2 x 10 mL). El sólido obtenido se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (acuoso) 6:3:1, se filtra sobre gel de sílice y se concentra a vacío para obtener los compuestos deseados (**15-25**).

2.5. Estudios de modelado molecular

Estudios de docking: GLIDE (grid-based ligand docking with energetics) (38).

La diana utilizada para los estudios de docking, ha sido la estructura resuelta por RMN del dominio catalítico de la MMP2 con un inhibidor de tipo hidroxamato, el compuesto **i52** (1hov.pdb) (39). Para estos estudios, se ha utilizado el modelo 1 de la estructura depositada en el pdb, de acuerdo con los resultados obtenidos en estudios previos con esta misma diana (40, 41). Esta estructura se optimiza y minimiza usando la aplicación Protein Preparation Wizard integrada en el paquete de GLIDE. Seguidamente, se crean los mapas de interacción del sitio activo de la MMP-2 usando la aplicación Receptor Grid Generation y se selecciona al ligando **i52** como centro de la caja. Todos los compuestos a estudiar se preparan usando la aplicación Ligprep. El campo de fuerzas OPLS-2005 se selecciona para la preparación de ambos, proteína y ligandos. Los estudios de docking se establecen para llevarse a cabo de forma aleatoria.

Para cada estudio se selecciona que el programa busque 10.000 conformaciones por pose (o solución de docking) y un número máximo de 10 poses por compuesto. El método seleccionado para el estudio es el XP (Extra-Precision) docking (42).

2.6. Zimografía

Como fuente de gelatinasas se emplea suero de sangre humana perteneciente a voluntarios sanos. En cada pocillo del gel para zimografía, con un 10% de gelatina, se añade la misma cantidad de suero (1,5 μ l) (Invitrogen, Carlsbad, CA,USA). Tras la electroforesis, el gel se incuba durante 30 min en un tampón renaturalizante y otros 30 min en un tampón de revelado, ambos a temperatura ambiente. A continuación, los geles se cortan en líneas individuales y se incuban en presencia de los inhibidores en el tampón de revelado toda la noche a 37 °C. Tras varios lavados los fragmentos del gel se revelan con Simply Blue (Invitrogen), se elimina el revelador y se escanean con Odyssey (Li-cor, Lincoln, Nebraska, USA). La actividad sobre la gelatina de cada enzima (MMP2, 72 kDa; MMP9, 92 kDa) se cuantifica por análisis de imagen (Image-J, NIH, Bethesda, MD, USA) y los valores de CI_{50} se calculan con MS Excel en XLfit (IDBS, UL, Vs. 5.0).

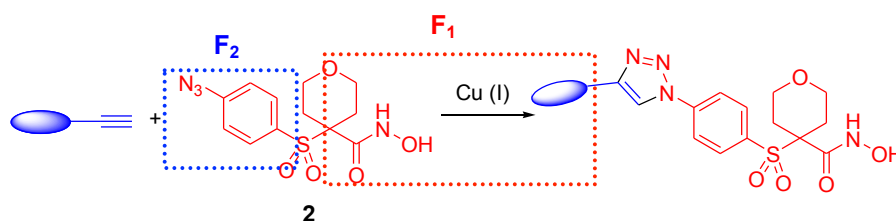
2.7. Ensayo de inhibición en MMPs

Las medidas de actividad en las diferentes MMPs se lleva a cabo usando el ensayo colorimétrico comercial MMP Inhibitor Profiling Kit (Enzo Life Science International, Inc.). La absorbancia se mide a 414 nm (microplate photometer Thermo Scientific Multiscan FC). La reacción enzimática se lleva a cabo a 37 °C. Las correspondientes MMPs, se incuban por triplicado con al menos seis

concentraciones de cada inhibidor. Tras la adición del sustrato, el incremento de absorbancia se recoge cada minuto durante 20 min. Se representa gráficamente la densidad óptica frente al tiempo para obtener la ecuación de velocidad. El porcentaje de actividad residual para cada compuesto se calcula usando la siguiente fórmula: % de actividad remanente = velocidad en presencia del inhibidor / velocidad del control x 100. Se emplea como control positivo el inhibidor NNGH (43).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el esquema 1 se muestra la reacción "click" utilizada en las síntesis de los inhibidores que se describen en este trabajo. Se parte del fragmento F₁, que contiene simultáneamente el ZBG (hidroxamato) y el grupo funcional azida, y de diferentes fragmentos F₂, que contienen un alquino terminal de naturaleza generalmente hidrófoba para interactuar con el subsitio S1' de la enzima. Ambos fragmentos se han unido utilizando la CuAAC, dando lugar a los correspondientes 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.



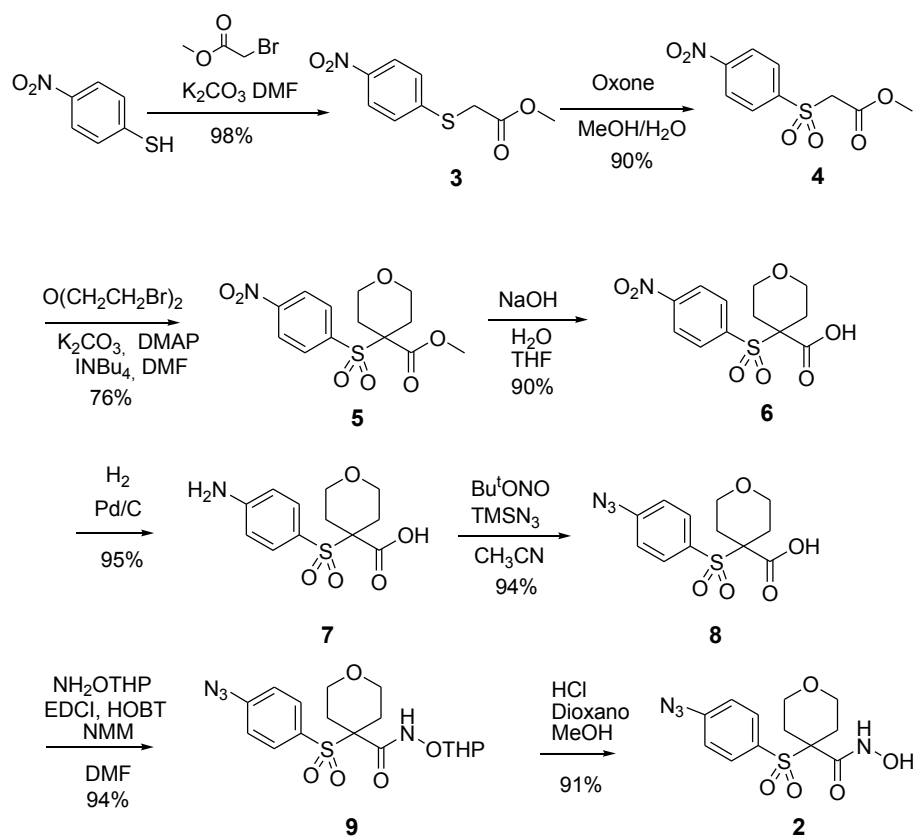
Esquema 1.- Método general de síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.

El fragmento F₁ que contiene el ZBG posee además un grupo sulfona. Este grupo es muy importante por su capacidad de establecer un enlace de hidrógeno con el esqueleto peptídico de la enzima, dirigiendo el sustituyente hidrófobo hacia el bolsillo S1'. Los alquinos utilizados se han seleccionado en un trabajo previo en el que se ha realizado una búsqueda bibliográfica de inhibidores de MMP-2, cuyas interacciones con la enzima se analizaron mediante técnicas de modelado molecular (44). Algunos de los alquinos son comerciales y otros son fácilmente asequibles mediante la síntesis que se detalla más adelante.

Síntesis del fragmento F₁

La síntesis de la azida **2** se muestra en el esquema 2. El primer paso consiste en la alquilación del 4-nitrobenzenotiol, que conduce al sulfuro **3** con un rendimiento excelente (98%). A continuación, se obtiene la sulfona **4** por oxidación con oxone® y se forma el tetrahidropirano **5** por dialquilación en la posición α de la sulfona. La saponificación del éster metílico con hidróxido sódico para dar **6** y la

posterior hidrogenación catalítica del grupo nitro conduce al aminoácido **7**, que se convierte en el producto final tras las etapas de transformación del grupo amino en azida para dar **8**, acoplamiento con *o*-THP hidroxilamina formando **9** y posterior desprotección del grupo THP para dar **2**. El rendimiento global del proceso es del 46% para los ocho pasos de reacción.



Esquema 2.- Síntesis de la azida **2**.

Síntesis del fragmento F₂

La mayoría de los alquinos elegidos son comerciales (Figura 2). Sin embargo ha sido necesaria la síntesis de **10-12** (esquema 3).

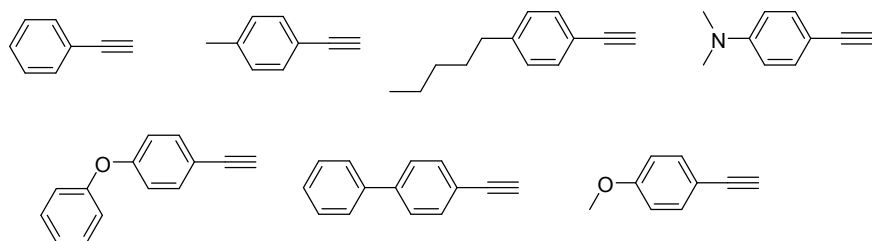
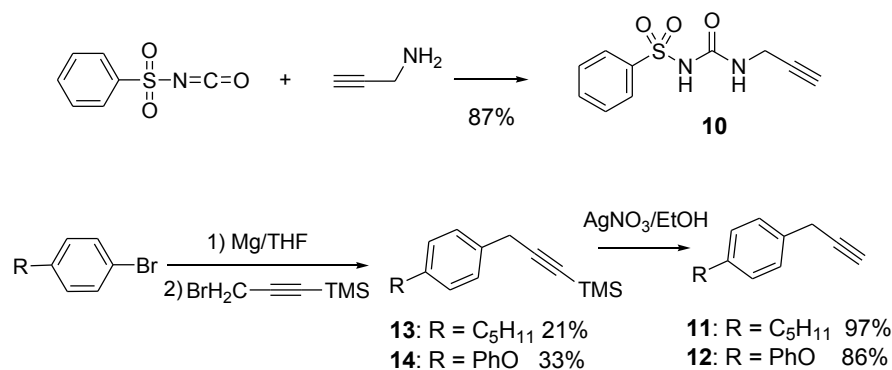


Figura 2.- Alquinos disponibles comercialmente.

El alquino **10** se obtiene fácilmente y con buen rendimiento a partir de propargilamina e isocianato de bencenosulfonilo. Para la síntesis de **11** y **12**, en primer lugar se sintetiza el magnesiano del correspondiente bromuro de arilo, que se hace reaccionar con bromuro de propargilo protegido con el grupo trimetilsililo, obteniéndose los alquinos **13** y **14**. En un segundo paso, se elimina el grupo protector para dejar libre el alquino terminal.



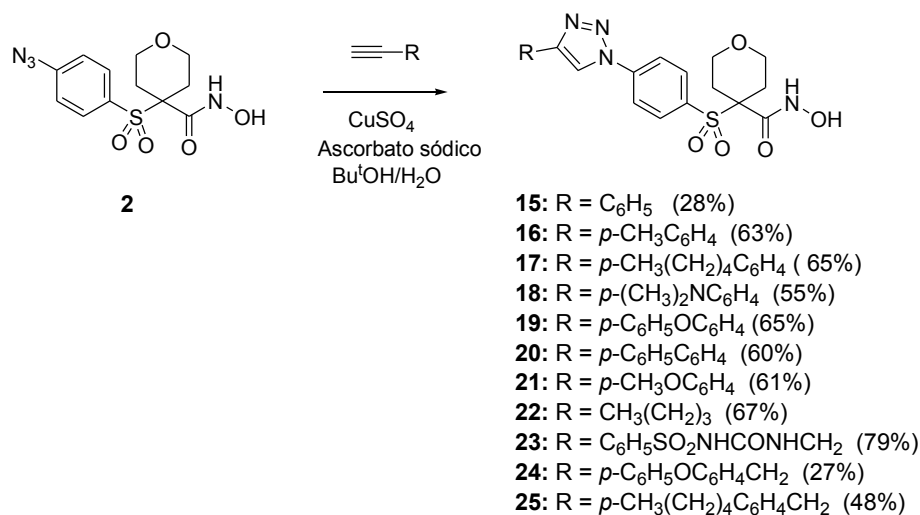
Esquema 3.- Síntesis de los alquinos **10-12**.

Síntesis de triazoles

Una vez sintetizada la azida **2** y los alquinos, se procedió a su acoplamiento mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre para obtener los triazoles **15-25** con rendimientos moderados (27-79%) (esquema 4).

Se utilizó el sistema cobre (II)/ascorbato sódico como catalizador, ensayándose una gran variedad de condiciones para optimizar la reacción. El empleo de bajas cantidades de CuSO₄ (0,25-2 mol%) en Bu^tOH/H₂O y ácido ascórbico (5-10 mol %) condujo a una baja conversión de los productos de partida y no se observó progreso en la reacción, incluso después de 3 días o bajo calentamiento moderado.

Como consecuencia, la cantidad de catalizador se incrementó progresivamente, obteniéndose los mejores resultados tras la adición de 0,5 equivalentes de CuSO₄ y dos equivalentes de ácido ascórbico y en atmósfera inerte, ya que en presencia de oxígeno fue necesario el calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C para una conversión total. Como disolvente para la reacción se empleó una mezcla 1:1 de H₂O:Bu^tOH, ya que otros disolventes como *N,N*-dimetilformamida no condujeron a mejores resultados.

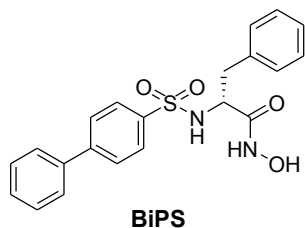


Esquema 4.- Síntesis de los triazoles **15-25**.

Evaluación Biológica de los triazoles

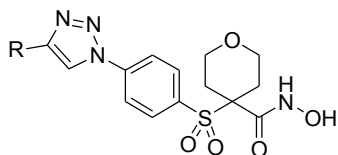
A continuación, se empleó la técnica de zimografía para la evaluación de la inhibición de la actividad enzimática de MMP-2 y MMP-9 de todos los triazoles **15-25**. Los resultados se muestran en la Tabla 1.


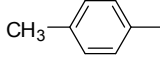
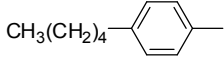
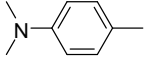
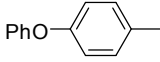
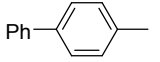
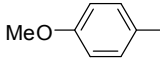
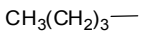
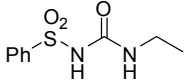
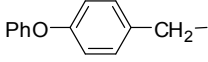
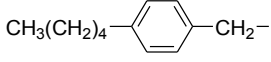
Hay que destacar que todos los compuestos presentan una actividad inhibitoria muy alta frente a MMP-2, con valores de CI₅₀ del orden picomolar para los compuestos **15-21** y superior a la obtenida para el **BiPS** en este mismo ensayo (inhibidor comercial de MMP-2 y MMP-9).



Por otro lado, los compuestos **23**, **24** y **25** presentan peores valores de inhibición que el resto de triazoles, con valores de CI₅₀ en el rango de nanomolar.

Tabla 1. Actividad inhibitoria frente a MMP-2 y MMP-9 para los tetrahidropiranos **15-25**.



Compuesto	R	MMP-2	MMP-9	Selectividad MMP9/MMP2
		CI ₅₀ , nM	CI ₅₀ , nM	
15		1.034×10 ⁻²	3.06×10 ⁻²	2.96
16		2.45×10 ⁻³	11.11×10 ⁻³	4.53
17		7.75×10 ⁻³	13.57×10 ⁻³	1.75
18		1.91×10 ⁻³	14.63×10 ⁻³	7.65
19		10.02×10 ⁻³	32.69×10 ⁻³	3.26
20		1.94×10 ⁻³	18.83×10 ⁻³	9.69
21		9.47×10 ⁻³	51.47×10 ⁻³	5.43
22		53.25×10 ⁻³	127.54×10 ⁻³	2.40
23		1.05	> 50.00	-
24		1.18	> 50.00	-
25		6.79	-*	-
BiPS		22.28×10 ⁻³	53.40×10 ⁻³	2.40

*No fue posible calcular un valor específico de CI₅₀ para la MMP-9. Sin embargo, el valor de inhibición ha sido menor que el obtenido para MMP-2.

El valor específico de CI₅₀ en MMP-2 para todos los compuestos ha sido más bajo que los valores para MMP-9, presentando en algunos casos una relación de inhibición MMP-2/MMP-9 muy interesante. Por ello, se seleccionaron **20** y **21** para un estudio posterior del perfil de inhibición en una batería de MMPs.

Estudios de modelado molecular de los triazoles

Para explicar los resultados de actividad observados y tratar de elucidar el modo de unión de estos compuestos a MMP-2, se ha llevado a cabo un estudio de modelado molecular mediante técnicas de docking. Todos los compuestos con una actividad del orden picomolar (**15-22**) tienen, según los experimentos de docking, un comportamiento similar a **i52** (Figura 3) (inhibidor de MMP-2 presente en la estructura de RMN del PDB 1hov).

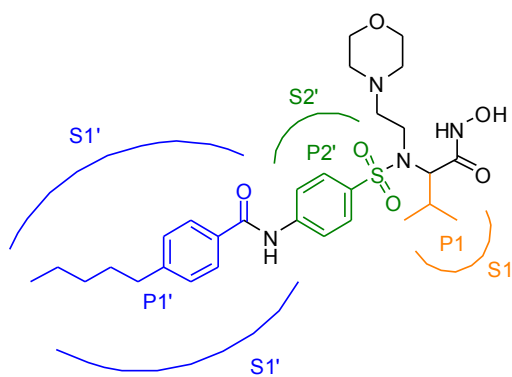


Figura 3.- Estructura química de **i52** donde se muestran las interacciones con los principales subsitios del centro activo de MMP-2.

En la Figura 4 (amarillo) se representa el modo de unión del compuesto **20**, que es uno de los más activos de la serie ($CI_{50} = 1,94$ pM) y selectivo frente a MMP-9. Analizando los datos obtenidos, se observa que los dos átomos de oxígeno del grupo funcional hidroxamato se coordinan con el zinc catalítico adoptando, junto con las histidinas, una disposición de bipirámide trigonal distorsionada. Además, la cadena lateral se dirige hacia el subsitio S1' de la MMP-2, estableciendo interacciones hidrófobas en dicho bolsillo. Se destacan las interacciones con los aminoácidos Phe₁₄₈, Phe₁₁₅, Leu₁₅₀ y Thr₁₄₅, ya que son los más implicados en la selectividad. La Thr₁₄₅ está presente exclusivamente en gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), mientras que la Phe₁₄₈ distingue entre ambas, ya que solo se encuentra presente en el sitio activo de la MMP-2, por lo que las interacciones con estos aminoácidos pueden explicar la selectividad observada.

En el caso del compuesto **15** (verde, Figura 4), cuya actividad baja en un orden de 10 unidades en el ensayo de zimografía, los diferentes resultados del estudio del modo de unión no muestran una clara interacción entre el grupo hidroxamato y el átomo de zinc catalítico. Ello puede deberse a que la cadena lateral más corta, permite un acceso profundo del compuesto dentro del bolsillo hidrófobo S1' que está favorecido por la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxamato y el grupo NH de la Leu₈₃ (Figura 4). Según este modo de unión, parece que es uno de los oxígenos del grupo sulfona el que establece una coordinación con el átomo de zinc. En la Figura 4 se representan los resultados de docking del compuesto **15** (verde) y se comparan con los resultados obtenidos para **20** (amarillo).

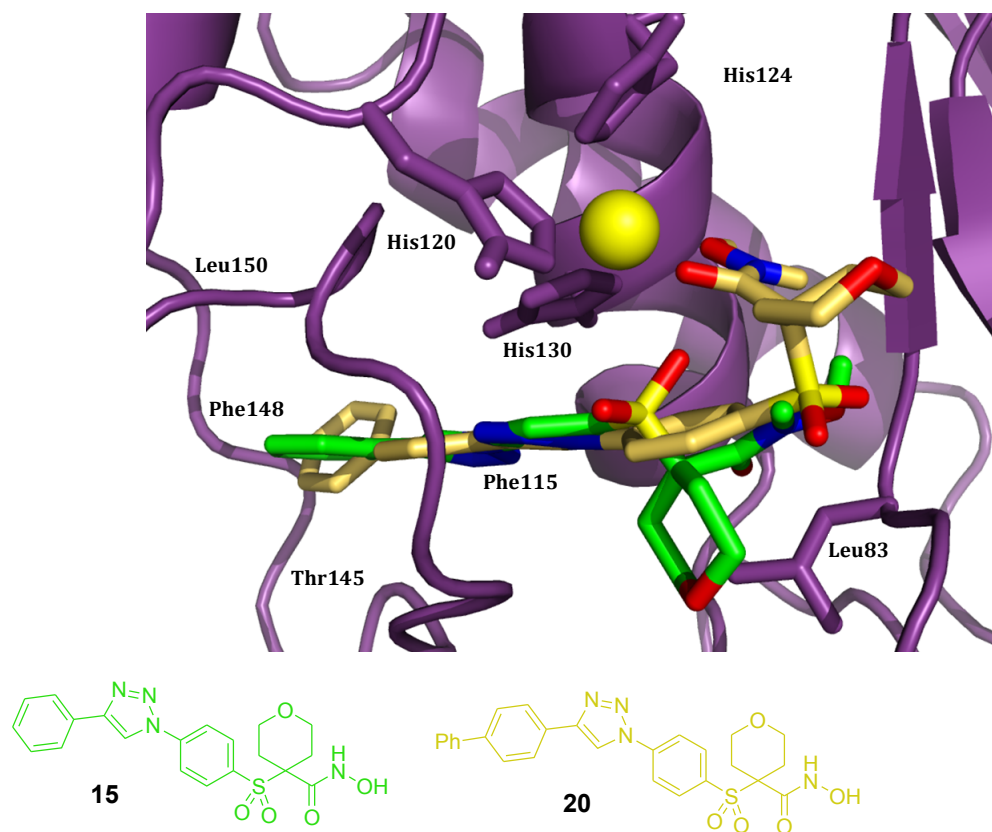


Figura 4.- Modelo del modo de unión obtenido para los compuestos **15** (verde) y **20** (amarillo).

La diferencia más significativa en los valores de actividad se encuentra al pasar a los compuestos **24** y **25**, que son análogos de **19** y **17**, respectivamente, en los que se ha introducido un grupo metileno adicional entre el fenilo y el triazol. Los resultados de actividad en zimografía mostraron que esa pequeña variación de la estructura conduce a un descenso acusado de la inhibición frente a MMP-2 (1000 unidades de actividad), y MMP-9 ($CI_{50} > 50$ nM). En el caso de **24** los estudios de docking muestran que en ninguna de las soluciones de menor energía el sustituyente *p*-fenoxifenilo se sitúa en el bolsillo S1', mientras que para **25**, aquellas soluciones que colocan la cadena de *p*-pentilfenilo en el bolsillo S1', no permiten una coordinación eficaz con el átomo de zinc.

Estudios de actividad en diferentes MMPs

Los compuestos **20** y **21** se seleccionaron para llevar a cabo estudios más amplios de selectividad. Este experimento se realizó sobre 10 MMPs diferentes, utilizando un ensayo colorimétrico comercial de la compañía Biomol, que permite la medida cuantitativa de la inhibición de las diferentes MMPs como un porcentaje de la actividad remanente de cada una de ellas.

En la Tabla 2 se recogen los valores de las actividades inhibitorias de estos dos compuestos.

El compuesto **20** muestra un valor de $CI_{50} = 1,4$ nM para MMP-2 en estas condiciones. Sin embargo, es aún más interesante la alta selectividad que presenta en su interacción frente a otras MMPs. Así, su actividad frente a MMP-1 ($CI_{50} > 1000$) y MMP-7 ($CI_{50} > 100$), dos metaloproteasas que poseen un subsitio S1' poco profundo es muy inferior (45). Además, es también selectivo frente a otras MMPs caracterizadas por poseer, al igual que la MMP-2, un bolsillo S1' profundo como son la MMP-8 ($CI_{50} > 100$ nM), MMP-14 ($CI_{50} = 65$ nM) y MMP-9 ($CI_{50} = 98$ nM). La presencia del grupo bifenilo, que confiere una gran rigidez y adecuada hidrofobicidad y longitud para introducirse e interactuar perfectamente en el subsitio S1', debe ser la responsable de la gran actividad y selectividad frente a otras MMPs. En cuanto al compuesto **21**, en el que el sistema de bifenilo rígido se ha sustituido por un grupo *p*-metoxifenilo más flexible, presenta una potencia ligeramente mayor en MMP-2 (0,3 nM). Sin embargo, su patrón de selectividades frente a otras MMPs es algo más reducida.

Tabla 2. Actividad inhibitoria de **20** y **21** en diferentes MMPs.

	20	21
	CI_{50} , nM	CI_{50} , nM
MMP-1	>1000	>1000
MMP-2	1.4	0.3
MMP-3	17.2	9.6
MMP-7	>100	70
MMP-8	>100	6.1
MMP-9	98	11.3
MMP-10	51	7.8
MMP-12	3.2	1.2
MMP-13	0.9	1.4
MMP14	65	8.2

En resumen, este estudio nos ha permitido describir un nuevo inhibidor de MMP-2 (**20**) con una gran potencia (nanomolar en el ensayo colorimétrico y picomolar en zimografía) y una interesante selectividad frente a MMP-9. Además, es inactivo frente a MMP-1, MMP-7 y MMP-8 y presenta una actividad considerablemente menor frente a MMP-3, MMP-4 y MMP-10. Por lo tanto, el diseño basado en fragmentos que hemos utilizado ha resultado muy eficaz para obtener nuevos inhibidores selectivos de esta importante familia de enzimas.

4. CONCLUSIONES

Utilizando una aproximación de diseño basado en fragmentos, y el potencial de la química “click”, se ha llevado a cabo la síntesis de una serie de inhibidores potentes y selectivos de MMP-2. En primer lugar, se ha sintetizado un fragmento que contiene el grupo hidroxamato que actúa como *Zinc Binding Group* y un grupo azida necesario para la reacción CuAAC. Este fragmento se une a diferentes alquinos, seleccionados para unirse al bolsillo hidrófobo S1' de la enzima. La actividad inhibitoria de los compuestos obtenidos frente a MMP-2 y MMP-9 se ha evaluado mediante un ensayo de zimografía. Se seleccionaron los dos compuestos con mejor perfil de inhibición para estudiar su actividad y selectividad frente a un panel de 10 metaloproteasas en un ensayo colorimétrico. Entre todos los inhibidores seleccionados cabe destacar el hidroxamato **20** con una actividad del orden nanomolar frente a MMP-2 y MMP-13 en este ensayo, mientras que es totalmente inactivo frente a MMP-1 y MMP-7 y 70 veces menos activo frente a MMP-9. Asimismo presenta una menor actividad frente a MMP-10 y MMP-14.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2005-02608, SAF2008-00945, y SAF2009-13240). Al Ministerio de Educación (programa FPU) por la beca a P. S., a la Fundación Universitaria San Pablo CEU por la beca de J. M. Z. y a la empresa EADS-CASA por la beca a K. F.

6. REFERENCIAS

1. Niebroj-Dobosz, I., & al. (2010). Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17(2), 226-231.
2. Yang, Y., & al. (2010). Increased intranuclear matrix metalloproteinase activity in neurons interferes with oxidative DNA repair in focal cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry*, 112(1), 134-149.
3. Zhou, H., & al. (2008). Sinomenine ameliorates arthritis via MMPs, TIMPs, and cytokines in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 376(2), 352-357.
4. Nicolescu, A.C., & al. (2009). Inhibition of matrix metalloproteinase-2 by PARP inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 387(4), 646-650.
5. Seo, K.W., & al. (2010). Participation of 5-lipoxygenase-derived LTB4 in 4-hydroxynonenal-enhanced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 208 (1).
6. Chetty, C., & al. (2008). Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 suppresses tumor angiogenesis in matrix metalloproteinase 2-down-regulated lung cancer. *Cancer Research*, 68(12), 4736-4745.
7. Overall, C.M., & al. (2006). Towards third generation matrix metalloproteinase inhibitors for cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 94(7), 941-946.

8. Binker, M.G., & al. (2009). EGF promotes invasion by PANC-1 cells through Rac1/ROS- dependent secretion and activation of MMP-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 379(2), 445-450.
9. Overall, C.M., & O. Kleinfeld (2006). Tumour microenvironment - Opinion - Validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 6(3), 227-239.
10. Xi, L., & al. (2009). A combined molecular modeling study on gelatinases and their potent inhibitors. *Journal of Computational Chemistry*, 31(1), 24-42.
11. Summers, J.B. (1998). in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 33, D. Robertson and J. Plattner, Editors, Academic Press: San Diego, 131-149.
12. Terp, G.E., & al. (2000). Structural differences of matrix metalloproteinases. Homology modeling and energy minimization of enzyme-substrate complexes. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 17(6), 933-946.
13. Bode, W., & al. (1999). Structural properties of matrix metalloproteinases. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 55(4), 639-652.
14. Natchus, M.G., & al. (2000). Development of new hydroxamate matrix metalloproteinase inhibitors derived from functionalized 4-aminoprolines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(26), 4948-63.
15. Scozzafava, A., & al. (2000). Protease inhibitors: Synthesis of potent bacterial collagenase and matrix metalloproteinase inhibitors incorporating N-4- nitrobenzylsulfonylglycine hydroxamate moieties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 1858-1865.
16. Almstead, N.G., & al. (1999). Design, synthesis, and biological evaluation of potent thiazine- and thiazepine-based matrix metalloproteinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(22), 4547-4562.
17. Pikul, S., & al. (1998). Discovery of potent, achiral matrix metalloproteinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(19), 3568-71.
18. Kessenbrock, K, & al. (2010). Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell*, 141(1), 52-67.
19. Tuccinardi, T., & al. (2006). Amber force field implementation, molecular modelling study, synthesis and MMP-1/MMP-2 inhibition profile of (R) and (S)-N-hydroxy-2-(N-isopropoxybiphenyl-4-ylsulfonamido)-3-methylbutanamid es. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(12), 4260-4276.
20. Martin, M.D., & al. (2007). The other side of MMPs: Protective roles in tumor progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(3-4), 717-724.
21. Almholt, K., & al. (2008). Metastasis is strongly reduced by the matrix metalloproteinase inhibitor Galardin in the MMTV-PymT transgenic breast cancer model. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(9), 2758-2767.
22. Dashevsky, O, & al. (2009). Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production. *International Journal of Cancer*, 124(8), 1773-1777.
23. Pfaffen, S., & al. (2010). Isolation and characterization of human monoclonal antibodies specific to MMP-1A, MMP-2 and MMP-3. *Experimental Cell Research*, 316(5), 836-847.
24. Whittaker, M, & al. (1999). Design and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Chemical Reviews*, 99(9), 2735-2776.
25. Becker, D., & al. (2005). Synthesis and structure-activity relationships of beta- and alpha-piperidine sulfone hydroxamic acid matrix metalloproteinase inhibitors with oral antitumor efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(21), 6713-6730.

26. Kolodziej, S.A., & al. (2010). Orally bioavailable dual MMP-1/MMP-14 sparing, MMP-13 selective alpha-sulfone hydroxamates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(12), 3557-3560.
27. Kolodziej, S.A., & al. (2010). MMP-13 selective isonipecotamide alpha-sulfone hydroxamates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(12), 3561-3564.
28. Skiles, J.W., & al. (2004). The design, structure, and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 11(22), 2911-2977.
29. Manetsch, R., & al. In situ click chemistry: Enzyme inhibitors made to their own specifications. *Journal of the American Chemical Society*, (2004). 126(40), 12809-12818.
30. Lewis, W.G., et al. (2002). Click chemistry in situ: Acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks. *Angewandte Chemie-International Edition*, 41(6), 1053-1057.
31. Krasinski, A., & al. (2005). In situ selection of lead compounds by click chemistry: Target-guided optimization of acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of the American Chemical Society*, 127(18), 6686-6692.
32. Whiting, M., & al. (2006). Inhibitors of HIV-1 protease by using in situ click chemistry. *Angewandte Chemie-International Edition*, 45(9), 1435-1439.
33. Giffin, M.J., & al. (2008). A Copper(I)-Catalyzed 1,2,3-Triazole Azide-Alkyne Click Compound is a Potent Inhibitor of a Multidrug-Resistant HIV-1 Protease Variant. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(20), 6263-6270.
34. Kalesh, K.A., & al. (2009). Rapid synthesis of Abelson tyrosine kinase inhibitors using click chemistry. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(24), 5129-36.
35. Carvalho, I., & al. (2010). 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole- substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface transglucosylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(7), 2412-2427.
36. Ng, S.L., & al. (2008). Click synthesis of small-molecule inhibitors targeting caspases. *Organic & Biomolecular Chemistry*.
37. Wang, J., & al. (2006). Rapid assembly of matrix metalloprotease inhibitors using click chemistry. *Organic Letters*, 8(17), 3821-3824.
38. GLIDE (2003). Glide v 2.5021. Schrödinger, L.L.C., New York, USA.
39. Feng, Y.Q., & al. (2002). Solution structure and backbone dynamics of the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2 complexed with a hydroxamic acid inhibitor. *Biochimica Et Biophysica Acta-Proteins and Proteomics*, 1598(1-2), 10-23.
40. Garcia, M.A., & al. (2007). Are adrenomedullin positive modulators novel matrix metalloproteinase inhibitors? *Anales de la Real Academia de Farmacia; Instituto de España*, 73, 703-724.
41. Garcia, M.A. (2007). Estudio de interacciones ligando-receptor mediante técnicas computacionales. La adrenomedulina y las metaloproteasas de la matriz como dianas para el diseño racional de fármacos. Tesis Doctoral Universidad San Pablo CEU.
42. Friesner, R.A., & al. (2006). Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *J Med Chem*, 49(21), 6177-96.
43. MacPherson, L.J., & al. (1997). Discovery of CGS 27023A, a non-peptidic, potent, and orally active stromelysin inhibitor that blocks cartilage degradation in rabbits. *J Med Chem*, 40(16), 2525-2532.
44. Serra. (2009). Estrategias computacionales para el estudio de la inhibición de metaloproteasa de la matriz-2. Diseño de inhibidores. DEA Universidad San Pablo CEU.
45. Overall, C.M., & Lopez-Otin, C. (2002). Strategies for MMP inhibition in cancer: Innovations for the post-trial era. *Nature Reviews Cancer*, 2(9), 657-672.



Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

A finales de la década de los noventa, un grupo de Profesores de Parasitología de la Universidad de La Laguna, coordinados por el Dr. Basilio Valladares, propusieron la creación de un Instituto Universitario de Investigación, de acuerdo con la legislación española entonces vigente, para dedicarse a trabajar e investigar sobre Enfermedades Tropicales. Canarias era la ubicación idónea, pues está entre tres continentes; es nexo de unión de hombres, ideas y enfermedades. Celebran en la actualidad, el décimo aniversario de su creación y el avance llevado a cabo por sus componentes, es realmente satisfactorio. España puede estar orgullosa de ellos. Es un Instituto Multidisciplinar, situado junto a la Facultad de Farmacia, donde trabajan especialistas en Parasitología, Biología Molecular, Genética, Microbiología, Ecología, etc. Desde sus comienzos, el Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales de la Universidad de La Laguna, viene desarrollando trabajos de investigación con el Departamento de Microbiología de la Universidad de San Antonio Abad de Cuzco. En los primeros años, la financiación de los trabajos los realizaba la Comunidad Autónoma Canaria y el Cabildo de Tenerife. Desde hace tres años, la Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo financia un proyecto de Investigación titulado “*Control de la Leishmaniosis en Cuzco, Perú*”. Con el desarrollo del mismo, se han realizado estudios de vectores y reservorios de la Leishmaniosis en la zona de estudio y se ha aislado de pacientes, diferentes cepas de Leishmania que se han caracterizado utilizando técnicas de Biología Molecular. Al mismo tiempo y de acuerdo con los objetivos del Proyecto, se han impartido cursos para la optimización del manejo de la Biología Molecular.

En el mes de agosto del presente año, el Consejo Universitario de la Universidad de San Antonio Abad de Cuzco, aprobó por unanimidad, la creación de un Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Biomedicina, que ratifica el esfuerzo desarrollado por ambos grupos de trabajo y el nivel de investigación alcanzado. El Dr. Valladares fue nombrado Profesor Honorario de dicha Universidad.

El pasado uno de marzo, durante la celebración del décimo aniversario, se creó en La Laguna (España), la Plataforma Atlántica para el Control e Investigación de Enfermedades Tropicales (PACIET) en la que participaron diversos Centros de Investigación de Iberoamérica, tales como el Instituto de Medicina Tropical de Caracas, el Instituto de Inmunología de Colombia, Instituto de Salud Pública de Chile y la Universidad de San Antonio Abad de Cuzco. Es una plataforma abierta, conformada en la actualidad por 19 centros de investigación, entre africanos, europeos y americanos y a la que se están adhiriendo nuevos Centros de Investigación de enfermedades tropicales.

Asimismo, considero interesante reseñar en esta sección, la denominada “Declaración de Asunción”, surgida tras una importante reunión farmacéutica internacional de ámbito sudamericano. Con este fin, transcribo el documento redactado por los participantes:

“En la ciudad de Asunción, Paraguay a los 6 días del mes de Agosto de 2011 en coincidencia con el Bicentenario de la República del Paraguay y de la Celebración del Año Internacional de la Química, se reúnen los delegados de la Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS) y de la Organización de Farmacéuticos Ibero Latinoamericanos (OFIL) e invitados especiales, representantes de los Colegios Farmacéuticos Sudamericanos, Facultades de Farmacia y destacadas personalidades del quehacer profesional farmacéutico de las Américas.

Visto el denominador común en lo referente a la problemática que estamos enfrentando en nuestros países y teniendo en cuenta que los medicamentos representan un alto porcentaje de los temas sanitarios de nuestras poblaciones y que los farmacéuticos hemos sido, somos y seremos los profesionales, que por formación, dedicación y actitudes estamos preparados para la vigilancia sanitaria farmacéutica. Que el nuevo concepto farmacéutico nos enseña hoy que el contexto de atención no puede separar el medicamento del paciente, aconsejado siempre por el farmacéutico. Declaramos:

- 1. Que reclamamos en cada lugar donde exista la necesidad de un medicamento, se cuente con el respaldo, consejo y asesoramiento del profesional farmacéutico como así lo marcan las Buenas Prácticas de Farmacia a nivel mundial.*
- 2. Que hoy más que nunca hacemos nuestra la Declaración de las Américas, firmada en Basilea, Suiza en el año 2008, por la Federación Internacional Farmacéutica, la Federación Farmacéutica Sudamericana y la Federación Panamericana de Farmacia.*
- 3. Que no dejaremos en el esfuerzo de realizar la Vigilancia Farmacéutica y el cuidado que nuestros pueblos se merecen.*
- 4. Que instamos a las Facultades de Farmacia, los gestores de servicios farmacéuticos y los profesionales farmacéuticos a colaborar con la implantación de servicios*

farmacéuticos basados en la estrategia de Atención Primaria de Salud Renovada, propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

5. Que no permitiremos el avasallamiento del profesional farmacéutico en su área natural de competencia, que es el medicamento, desde su concepción hasta su dispensación y atención farmacéutica al paciente, por ello llamado acto farmacéutico.

6. Que instamos a las autoridades competentes del Área de Salud de nuestros países al fortalecimiento de las Agencias Reguladoras Nacionales encargadas de la Vigilancia Farmacéutica según las recomendaciones de la VI Conferencia de la Red PARF en Brasilia, julio de 2011 y al cumplimiento de la normativa vigente, que instala al farmacéutico en el sitio natural que la Ley le otorga.

7. Que solicitamos a las Facultades de Farmacia acompañen el desarrollo científico y lo pongan a disposición de la sociedad, así como la armonización de los currículos académicos con el objetivo de formar profesionales farmacéuticos con perfiles similares.

8. Que nos comprometemos a difundir e incentivar las relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países Ibero Latinoamericanos.

9. Que nos comprometemos a impulsar la aplicación de las recomendaciones de MERCOSUR en lo referido a la promoción de las Buenas Prácticas en Servicios Farmacéuticos y la armonización de legislaciones dirigidas a combatir el comercio ilegítimo de medicamentos en nuestra Región.

10. Que nos comprometemos a fortalecer la participación de los farmacéuticos en busca del uso seguro y racional de medicamentos así como en los planes y Programas de Salud de la sociedad”.

Sociedades e Instituciones firmantes: Consejo Federal de Farmacia de Brasil, Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS), Organización de Farmacéuticos Ibero Latinoamericanos (OFIL) y Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile.

Tras el éxito académico y de participación obtenido durante las doce ediciones de la Escuela Complutense Latinoamericana en Córdoba (Argentina), Florianópolis (Brasil), Puebla (México), La Plata (Argentina), Guadalajara (México) y Cartagena de Indias (Colombia), celebradas desde 2006, la Universidad Complutense de Madrid y su Fundación General pusieron en marcha la quinta edición de esta escuela en México. La ECL es una ambiciosa iniciativa de carácter formativo cuyo propósito principal consiste en potenciar un marco de cooperación universitaria de ámbito internacional, promoviendo actividades que aumenten los lazos de unión entre los distintos miembros de las comunidades universitarias. La

UCM se ha propuesto con esta experiencia estrechar más si cabe los vínculos que interrelacionan a esta universidad, con el resto de instituciones académicas universitarias de América Latina, hermanadas ya en muchos casos por medio de convenios de colaboración suscritos para el logro de muy diversos objetivos.

La Escuela Complutense Latinoamericana, está dirigida especialmente a los estudiantes, licenciados y postgraduados de España, México y Latinoamérica, aunque se trata de una actividad académica sin fronteras en la que pueden participar alumnos de cualquier parte del mundo que quieran adentrarse en la cultura universitaria iberoamericana. El profesorado de los cursos está formado, en este caso, por catedráticos y profesores titulares de las universidades Complutense de Madrid y Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, quienes impartieron un programa elaborado de forma conjunta para mayor aprovechamiento de los contenidos por parte de los estudiantes. Entre el 19 y el 30 de septiembre de 2011, se han celebrado catorce cursos; en dos de ellos hubo activa participación de profesores farmacéuticos complutenses: “Nutrición humana” (Dra. Rosa M^a Ortega Anta) y “Tendencias en el desarrollo, análisis y control de medicamentos (Dra. M^a Carmen Martín Gómez, Dra. Esther Gil Alegre y Dr. Benito del Castillo García). También intervinieron en estos cursos, los Dres. Ana M^a López Sobaler (UCM), Addi R. Navarro Cruz (BUAP), Obdulia Vera López (BUAP), Rosa M^a Dávila Márquez (BUAP), José G. Quiroz Oropeza (BUAP), Saúl Merino Contreras (BUAP), Carlos T. Quirino (UAM-X), Ramón Soto (UNAM-FES Z) y Patricia Parra (UNAM-FES Z).

El segundo curso anteriormente aludido tuvo diversos objetivos, ya que el tratamiento de la enfermedad, mejorando las vías de administración de los medicamentos, es una prioridad de la comunidad científica. La aparición de nuevos fármacos hace necesario mejorar las tecnologías que se aplican, que permitan investigar los compuestos que se obtienen, las formas farmacéuticas que optimicen la efectividad del principio activo y un tratamiento más eficaz de los residuos que se generan. La vía de administración oral es la de elección en la mayoría de los tratamientos. Desde el punto de vista galénico, las formas farmacéuticas sólidas, en especial los comprimidos, constituyen una prioridad y su innovación un reto. Todo ello redundará en mejorar la seguridad, calidad y eficacia de los fármacos. Partiendo de este principio, el curso abarcó importantes áreas para la actualización en los ámbitos de la producción de comprimidos, así como en el análisis de fármacos y medicamentos y otros aspectos novedosos relacionados con el medicamento.

En consecuencia, se logró proporcionar y actualizar los conocimientos científicos y técnicos, así como los aspectos normativos vigentes que afectan a la calidad de los productos de interés farmacéutico, aportando una visión teórico-

práctica de conjunto de indudable utilidad para la adquisición de competencias en la actividad profesional, regulatoria e industrial, para adquirir conciencia de la importancia de la gestión integral de un laboratorio.

El programa del curso abarcó la política farmacéutica de fabricación de medicamentos Gestión de calidad, Definición, clasificación y objetivos de las formas farmacéuticas sólidas, Ventajas e inconvenientes de los comprimidos, Comprimidos convencionales y de liberación modificada, Producción de sólidos farmacéuticos, Marco conceptual, ICH Q8, Análisis de los métodos de granulación, Evaluación, Aspectos físicos de la compresión y de las operaciones previas, Equipos, Transmisión de fuerzas de compresión, Humectación y disgregación, Estudio de los materiales, Control de calidad de los comprimidos, Técnicas analíticas aplicadas al análisis de medicamentos propuestas en las Farmacopeas, Métodos ópticos, térmicos, electroquímicos y de separación, Equipos combinados y automatización, Gestión de riesgos para la calidad. ICH Q9, Sistema integrado de gestión y recogida de envases del sector farmacéutico y Medicamentos falsificados.

El mencionado curso también incluyó diversas actividades prácticas, tales como la realización de actividades en el laboratorio e informáticas, relacionadas con la elaboración de comprimidos, Control en proceso, Control de calidad en producto terminado.

Con motivo de la celebración de los 45 años de existencia de la Asociación Farmacéutica Mexicana, durante los días 23, 24, 25 y 26 de octubre, se ha desarrollado en Ixtapa Zihuatanejo, el Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, con objeto de promover, según indican los responsables del Consejo Directivo y Científico, la superación técnica y científica de la comunidad farmacéutica. Contó con la presencia de reconocidas personalidades tanto a nivel mexicano, como internacional, de Estados Unidos, Argentina y España, donde se citaron académicos, investigadores, profesionales y estudiantes vinculados con las Ciencias Farmacéuticas. Su lema fue: *“45 AÑOS UNIENDO ESFUERZOS ANTE LOS NUEVOS DESAFIOS”*. El Congreso dio comienzo con la Conferencia Plenaria Inaugural *“Ingredientes Farmacéuticas activos, un tema de interés nacional, oportunidades y retos. La Biocatálisis una opción”*, pronunciada por el Dr. Norberto Manjarrez Álvarez. Tras su interesante disertación, se le otorgó el Premio Nacional de Ciencias Farmacéuticas *“Dr. Leopoldo Río de la Loza”*. Es un reconocido científico y gestor; ha sido rector de la UAM-X. Río de la Loza en México, lo asimilaría al Rector Carracido en España.

El día 24 se inició con una conferencia de la Dra. Carmen Giral Barnés, sobre la *“Educación Farmacéutica en México”*. A continuación, tuve el honor de pronunciar, por invitación expresa del Consejo, la conferencia titulada *“Estudio comparativo de los modernos métodos de análisis de las farmacopeas”*. En esa misma

jornada también se escucharon importantes alocuciones, tales como “Residuos de medicamentos en alimentos”, “Protección a la inventiva farmacéutica, patentes”, “Observaciones de la FDA”, “Polímeros innovadores”, etc. También se desarrollaron varias mesas redondas, destacando la de matiz profesional, titulada “¿Cómo debemos denominar el título de Farmacia en 2020?” Especial atención presté al Curso sobre “Sistemas transportadores en dermato-cosmética” y al Simposio sobre “Medicamentos biotecnológicos”. Asimismo, tuvo lugar la reunión del Consejo Directivo de la Asociación Mexicana de Facultades de Farmacia (AMEFFAR).

El martes 25 de octubre fue también de intensa actividad, ya que se desarrollaron paralelamente 5 sesiones de conferencias, mesas redondas, cursos y talleres, además de 2 asambleas generales. Destacaría, entre otras, las tituladas: “Gestión de la calidad en la fabricación de medicamentos”, “Farmacovigilancia en la industria y en las instituciones de salud” (pronunciada por Carmen Becerril, directora de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), “El rol de los envases de medicamentos”, “Nuevas tendencias de filtración de aire en la industria farmacéutica”, “Actualidades en materia de regulación sanitaria”, “Política de medicamentos”, “La información en el manejo de medicamentos”, “Las ciencias farmacéuticas en la Salud Animal”, “Farmacia hospitalaria. Tendencias en México y en el mundo”, “Estudios de Bioequivalencia en México”, “Mejorando la liberación de principios activos”, “Impacto de las revistas mexicanas en el desarrollo de la investigación e innovación de México”, “Atención Farmacéutica”, “Calidad de la vida relacionada con la salud y tratamiento con medicamentos”, etc. A quién suscribe, le cupo la responsabilidad de impartir el curso titulado “Técnicas Instrumentales Espectroscópicas en Farmacia y Ciencias de la Salud”.

El día 26 de octubre, también contó con 5 sesiones paralelas. Quiero resaltar la magnífica conferencia pronunciada por la Dra. Ester Gil Alegre de la UCM, sobre “Tendencias en la tecnología farmacéutica y biotecnología”. También es preciso resaltar otras aportaciones, tales como “Gestión y desarrollo de servicios farmacéuticos”, “Biofármacos a través del RNA de transferencia”, “Compuestos de interés farmacológico aislados en hábitats de aguas frías”, “Tendencias de la tecnología para mantener la red de frío”, “Farmacovigilancia de los productos herbolarios”, “Programa multimedia auxiliar en el aprendizaje de la Estereoquímica”, “Pilares del programa permanente de Farmacovigilancia en México”, “Inducción de apoptosis”, “Perspectivas de la Carrera de QFB frente a la segunda década del siglo XXI”, etc.

También deseo reseñar la aportación del Dr. Salvador Durán, del Hospital Vall d’ Hebrón” de Barcelona, sobre “Introducción a los servicios de Farmacia Comunitaria”.

Este magno acontecimiento mexicano, abarcó 21 áreas relacionadas con la Farmacia, donde más de 800 autores presentaron 273 trabajos que abarcaron diferentes áreas temáticas tales como: Administración (2), Análisis Farmacéutico (16), Biofarmacia (14), Bioquímica Clínica (10), Biotecnología (19), Calidad Farmacéutica (5), Desarrollo de Medicamentos (7), Educación Farmacéutica (18), Farmacia Clínica (7), Farmacia Comunitaria (5), Farmacia Hospitalaria (4), Farmacoeconomía (2), Farmacognosia y Productos Naturales (26), Farmacología (23), Farmacovigilancia (5), Historia de la Farmacia (5), Innovación y Desarrollo (10), Microbiología (13), Química Medicinal (37), Tecnología Farmacéutica (33) y Toxicología (12).

Del 7 al 12 de noviembre de 2011, se ha celebrado en Cajamarca (Perú), una doble reunión, la de la Asociación de Decanos de Facultades de Farmacia de Perú y la correspondiente de Estudiantes. La UPAGU, Universidad de Cajamarca, fue la anfitriona. El Rector y el Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud son farmacéuticos. Así pues, la organización de los actos y su desarrollo fueron perfectos. Fueron invitados reconocidos profesores de Perú, Chile, México, Portugal, Venezuela y España, para impartir cursos y conferencias en este XXI Congreso. Me cupo el honor de pronunciar la Conferencia inaugural “¿*Quieres ser farmacéutico* ? Evolución histórica y función social de la Farmacia en la actualidad”. Previamente fui incorporado al claustro universitario en calidad de Profesor Honorario Adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud de la UPAGU. Fui acompañado por el Presidente de la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia de España, Dr. Luis Recalde, Decano de Granada. Otros muchos buenos amigos y colegas de aquí y de allá, también me arroparon. Los ejes temáticos del Congreso versaron sobre Biofarmacia y Farmacocinética, Medicina Complementaria, Tecnología Farmacéutica, Atención Farmacéutica, Farmacia Asistencial y Toxicología. Entre los profesores asistentes, intercambiamos conocimientos, los estudiantes se beneficiaron masivamente de nuestra experiencia; ellos aportaron juventud y optimismo.

Asimismo, se desarrolló el I Simposio de Educación Farmacéutica de la Asociación Peruana de Facultades y Escuelas de Farmacia y Bioquímica. El Dr. Enrique León Soria de la Universidad Wiener de Lima, pasó la presidencia al Dr. Alberto Briceño Ortega, de la Universidad Católica de Santa María de Arequipa. Agrupa a 17 centros en que se imparte la Carrera de Químico Farmacéutico. Los profesores españoles también aportaron su experiencia con conferencias magistrales: “Intercambio y difusión entre América y Europa de plantas agrícolas tras los viajes de Cristobal Colón”, “Espacio europeo de educación superior: Farmacia” (Dr. Luis Recalde) y “Nuevas estrategias de vectorización de fármacos: Investigación en nanomedicinas” (Dra. Ana Isabel Torres, FF- UCM). De las conferencias pronunciadas por profesores iberoamericanos, destacaría casi todas,

pero en aras a la concisión, destacaría: “Programas de simulación para investigación y docencia en Farmacología”, “Calidad ambiental y calidad de vida”, “Riesgo tóxico por alimentos transgénicos”, “Automedicación en países latinoamericanos”, “Farmacoepidemiología y promoción del uso racional de medicamentos”, “Implementación de un plan de atención farmacéutica para el adulto mayor”, “Teorías del envejecimiento humano”, “Inocuidad de alimentos y su crucial importancia”, “Valor nutracético de insectos comestibles en el Perú”, “Microbiología de las aguas mineromedicinales, aproximaciones metagenómicas”, “Historia de la Cosmética”, “La Farmacovigilancia como apoyo a la investigación”, “Propiedad intelectual y patentes en la actividad farmacéutica”, “Las patentes como fuente de información”, “Los bionegocios como alianza de áreas multidisciplinarias”, “La globalización y el farmacéutico”, “Sistema modular como modelo de enseñanza aprendizaje”, “Metodología de enseñanza en ciencias farmacéuticas bajo sistema modular. Experiencia de la UAM-X”, “Ser profesor en una Facultad de Farmacia y Bioquímica es un privilegio”, “La movilidad estudiantil en el ámbito Iberoamericano en el área de los estudios de Farmacia”, “Rol del profesional Químico Farmacéutico en el Perú”, “Exigencias de un mundo cambiante en la formación profesional”, “Medicamentos biotecnológicos: el problema de los biosimilares”, “Pasado, presente y futuro de la profesión farmacéutica”, “Estrategias para el desarrollo de medicamentos genéricos y biosimilares”, “Avances en el desarrollo y uso de nanomedicinas”, “La regulación farmacéutica y su armonización en las Américas”, “Determinación de metales pesados en el control de productos naturales”, “Biodiversidad, cultura y medicina tradicional”, “De la tradición a la ciencia: uña de gato y maca, dos promesas fitoterapéuticas”, “Lactonas sesquiterpénicas: Estructura química, propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y relación estructura – actividad biológica”, “Química verde y el interés en la industria farmacéutica”, “La investigación científica en la enseñanza universitaria”, “Investigación universitaria aplicada en el desarrollo del sector de productos naturales” e “Investigación en atención farmacéutica”, entre otras. Además de los cursos y conferencias, se presentaron trabajos de investigación originales, tanto en forma oral como de póster.

Durante los días 23 y 24 de noviembre, tuvo lugar en Santo Domingo de la Calzada (España), el XV Encuentro OFIL-América al que asistieron farmacéuticos procedentes tanto de Iberoamérica como de España, aportando sus conocimientos y experiencias en distintos ámbitos de nuestra actividad profesional. La conferencia inaugural, como suele ser habitual en este tipo de reuniones, fue de carácter histórico-cultural, dándose una visión amplia, amena y documentada sobre la necesidad del románico en el siglo XXI. A continuación, hubo una interesante mesa redonda, en la que se abordó el papel del farmacéutico en la nueva sociedad de la información. Más tarde, se presentó una amplia visión sobre

el desarrollo de nuevos fármacos. Posteriormente, se desarrolló un novedoso taller de inteligencia emocional. El día siguiente, jueves 24, el director del Instituto de Enfermedades Tropicales de la Universidad de La Laguna, dio a conocer la ingente labor investigadora que realizan en la Macaronesia, Perú y África. Más tarde se presentó la nueva normativa europea de Farmacovigilancia. Finalmente, hubo un interesante foro de debate sobre retos y oportunidades en la Farmacia actual. Fue moderado por el Presidente de OFIL, quién propició un amplio contraste de opiniones con la visión del tema por representantes de la Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, así como de la Universidad y corporaciones colegiales. Se clausuró el encuentro presentándose un avance del programa del próximo Congreso Internacional de OFIL, que se celebrará en 2012 en Cádiz, dentro de los actos conmemorativos del Bicentenario de la primera Constitución Española.

Es preciso destacar también, los esfuerzos realizados por un nutrido grupo de profesores para poner en marcha una Red Internacional en Ciencias de la Salud. Esta Red surge inicialmente por el interés de un grupo interdisciplinario de profesores de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), sita en México, de confrontar y difundir conocimientos y experiencias relacionadas con la formación de recursos humanos de pre y posgrado en las distintas profesiones que conforman el equipo de salud y por el hecho de disponer de un modelo educativo cuyos resultados, fortalezas y debilidades consideran importante difundir, así como desarrollar con sus respectivas adecuaciones, en otras instituciones educativas ante el contexto educativo internacional actual que promueve mecanismos de acreditación de planes y programas educativos, la educación basada en competencias, la movilidad estudiantil y el ejercicio profesional sin fronteras. El grupo de trabajo que presentó esta propuesta de organización académica interinstitucional ante las autoridades de la UAM-Xochimilco, pretende favorecer la formación de recursos humanos dentro y fuera de esta institución, con base en la confrontación de las bases conceptuales y la experiencia acumulada en el sistema modular y modelos afines, como la enseñanza por problemas (Problem Based Learning, PBL) o la formación por competencias, respetando e integrando el conocimiento y experiencia de los pares académicos de todas las instituciones participantes y de las que se incorporen en un futuro, siempre con la premisa de promover el intercambio de profesores y la movilidad estudiantil, así como favorecer el desarrollo académico y científico de las instituciones que requieran un mayor apoyo.

Ante este panorama, el grupo de académicos de UAM-X, ha reconocido que si bien el sistema de enseñanza-aprendizaje modular de la UAM-X posee debilidades y fortalezas, éste mantiene su vigencia, pertinencia y relevancia en un contexto internacional de donde ha sido o donde aún es, un referente para el desarrollo de distintos programas educativos en México (Facultad de Estudios

Superiores de Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México) y otros países (Ecuador y Bolivia), además de que existen programas con bases conceptuales y operativas similares en Europa (por ejemplo en Uppsala, Suecia). No obstante, también advierte la necesidad de confrontarlo de manera particular en la circunstancia que representa los relativamente recientes acuerdos europeos de Bolonia. Es en este punto, donde se propuso recurrir a la amplia experiencia en el desarrollo de programas docentes y de investigación, así como de movilidad estudiantil, de profesores de la Universidad Complutense de Madrid. El grupo inicial de trabajo ha tomado para la integración de la Red, la experiencia de algunos de sus miembros, en particular del Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda por la UAM-X y del Dr. Benito del Castillo García por la Universidad Complutense de Madrid, por haber conformado y operado distintas redes que, en el marco de convenios interinstitucionales han desarrollado diferentes actividades académicas con recursos mixtos, es decir, de las instituciones participantes y de otros organismos independientes como la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), perteneciente al Ministerio de Asuntos Exteriores de España, la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA) y la organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL), así como la Oficina Técnica Internacional del Medicamento de España (OTIME). De tal forma, se dispone como antecedente, que los citados profesores y varios de los actuales miembros de esta Red, participaron de 1997 a 2003 en la Red de Intercambio Académico, Científico y Tecnológico en Tecnología Farmacéutica y Análisis Instrumental (RIACTTFAI), integrada por 3 universidades latinoamericanas y 3 españolas, la cual realizó al menos 3 cursos de actualización por año con la respectiva movilidad de distintos profesores de los cuatro países y las 6 universidades (La Paz, Córdoba, UAM-X, UCM, Alcalá y Barcelona), en Argentina, Bolivia, España y México. De igual forma, de 1994 a la fecha, participan en las actividades de la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA), con la cual por ejemplo, se ha favorecido que profesores del Departamento de Sistemas Biológicos de UAM-X, hayan venido participando en la docencia y dirección de tesis en la Maestría en Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), en la Paz (Bolivia). Con esta misma institución, desde el año 2000, la Dra. Paulina Bermelo (UCM) ha mantenido con el auspicio de proyectos de cooperación financiados por la AECID, una intensa colaboración para la Maestría en Fitofarmacia de la UMSA.

De enero de 2009 a la fecha, la Red interinstitucional: “Formación de recursos humanos sobre análisis y control de calidad, desarrollo, patentes y producción de medicamentos de origen natural y sintético para posgrados en Farmacia”, ha organizado cursos de formación continua en Bolivia, España y México, así como desarrollado una Maestría en Ciencias Farmacéuticas, que se

encuentra en fase de revisión y aprobación por las instancias colegiadas de una universidad pública en Sucre, Bolivia (Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, UMRPSFXC). En esta actividad, han participado por la UCM de España los doctores: Paulina Bermejo, Benito del Castillo y M^a Carmen Martín; por México, la UAM-X: Carlos Tomás Quirino, por la FES-Z, UNAM: Patricia Parra y Ramón Soto, por la Universidad Veracruzana: Yolanda Martínez y por la UMRPSFXC: Hebbe Campero y Jenny Durán. Para la formal conformación de la Red con un carácter internacional, tuvo lugar su primera reunión constitutiva en julio de 2011 en Madrid, teniendo el respaldo de los convenios interinstitucionales de la UAM-X, la UCM y la UPAGU del Perú, proponiéndose otorgar a ésta última durante 2011-2012, un apoyo sustantivo para la metodología de la enseñanza, así como el diseño curricular en pre y posgrado de Enfermería, Estomatología y Farmacia; habiéndose concretado las primeras acciones planificadas, durante la 2^a y 3^a Reuniones de la Red que tuvieron lugar en septiembre de 2011 en las ciudades de México y Puebla, respectivamente. La 4^a reunión, tuvo lugar en Cajamarca, Perú, en noviembre de 2011.

Con la red de Ciencias de la Salud, las Universidades Complutense de Madrid (España), UAM-X (México) y la UPAGU (Perú), encabezan el grupo de trabajo que junto con otras instituciones como la FES-Z, UNAM (México), la Universidad del Valle de Guatemala (Guatemala), así como las universidades de Brasil, Portugal, Venezuela, entre otras, realizarán un programa de trabajo que busca consolidar la formación de recursos humanos de pre y postgrado en Ciencias Farmacéuticas, Ciencias Odontológicas y Enfermería en primer término en el Perú, concretamente en la región norte, en el Departamento de Cajamarca, ubicado en la cadena occidental de los Andes y que abarca zonas de sierra y selva, así como con aquellas otras instituciones peruanas que así lo dispongan. Los miembros actuales de esta Red, han acordado reunir esfuerzos para concretar acciones conducentes a la realización de objetivos y metas de la Red interinstitucional y multidisciplinaria que han denominado Red Internacional en Ciencias de la Salud, en la que tendrán cabida la participación de instituciones, profesores, investigadores e inclusive, por invitación, estudiantes de pre y posgrado comprometidos con la formación y ejercicio de las profesiones asociadas a la salud como bien social y cuyo propósito será promover programas de pre y posgrado en Ciencias de la Salud, así como actividades de educación continuada y proyectos de investigación que cumplan con estándares de calidad internacional y que favorezcan la movilidad de estudiantes y el intercambio de profesores entre instituciones y países participantes.

Así pues, el objetivo general es consolidar acciones docentes y de investigación multi e interdisciplinaria que favorezcan el intercambio de conocimientos y experiencias entre pares académicos, el fortalecimiento de

programas educativos, así como la movilidad de estudiantes de pre y posgrado en Ciencias Farmacéuticas, Ciencias Odontológicas y Enfermería, entre otras.

Así pues, entre los objetivos específicos para el período 2011-2013, cabe destacar el interés en desarrollar para cada país miembro de la Red, un programa anual de cursos, simposio o conferencias de educación continua en el campo de las Ciencias de la Salud con la participación de todas instituciones y países participantes, así como, promover el intercambio de profesores y la movilidad de estudiantes entre las instituciones participantes. Los países participantes son: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, España, Guatemala, México, Perú, Portugal, Venezuela.

En los meses de octubre y noviembre de 2011, se ha celebrado en la Universidad del Valle de Guatemala, un curso sobre "Estrategias para el desarrollo de medicamentos genéricos" dentro de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas (Gestión y Liderazgo Estratégico), dirigido por las profesoras de la Facultad de Farmacia de la UCM, Dra. Ana Isabel Torres y Dra. M^a Esther Gil Alegre; dicho curso estuvo dirigido preferentemente a estudiantes de posgrado y profesionales de la industria farmacéutica de Guatemala.

Asimismo, durante los días 23, 24 y 25 de noviembre, se ha desarrollado en México, el V Foro Internacional sobre Avances en Tecnología Farmacéutica-CISDEM, paralelo a la I Reunión Iberoamericana de Estudiantes de Posgrado en Farmacia. A tal efecto, la Cátedra Iberoamericana-Suiza de Desarrollo de Medicamentos, convocó a profesores y estudiantes de posgrado interesados en tecnología farmacéutica, desarrollo de fármacos y medicamentos, biofarmacia, farmacognosia y productos naturales, calidad farmacéutica, farmacia hospitalaria, farmacología, farmacovigilancia, análisis farmacéutico y regulación sanitaria.

La Cátedra Iberoamericana-Suiza de Desarrollo de Medicamentos (CISDEM) divulga los avances más relevantes de las organizaciones investigadoras Iberoamericanas y Suizas referente a Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia. Los Foros anteriores se han realizado en Sevilla, España (2007 y 2008), Maringá, Brasil (2009) y Berna, Suiza (2010), teniendo como sede este año la Ciudad de México a través de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Los idiomas oficiales son español e inglés. El foro se llevó a cabo en la Casa de la Primera Imprenta de América, casona colonial que se construyó el año 1524 en uno de los solares cedidos, al conquistador Gerónimo de Aguilar, como premio a su labor como traductor de Hernán Cortés. Entre las conferencias más interesantes pronunciadas, destacaré: "Nuevas herramientas para el diseño y optimización de Medicamentos", "Drug delivery using liposomal formulations", "Técnicas Termogravimétricas e IR", "Minitabletas, flexibilidad en formulaciones de liberación extendida", "Nanopartículas Inorgánicas en la Liberación de Fármacos",

"Aplicaciones de los alginatos y carrageninas en sistemas para el control de la velocidad de la liberación de fármacos", "Perspectivas de las nanopartículas con oligo o polisacáridos unidos a su superficie para administración oral", "El concepto moderno en la tecnología de los aisladores", "Farmacogenética en la medicina personalizada", "Pellets de liberación dirigida para uso veterinario", "Ética y la industria farmacéutica" y "Alternativas tecnológicas para el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas", etc.

Por otra parte, es digno de resaltar que la Universidad Autónoma Metropolitana- Unidad Xochimilco (UAM-X) ha celebrado durante los días 20, 21 y 22 de noviembre, un Congreso Internacional, presidido por la Dra. Patricia Aceves (Académica Correspondiente de la RANF), para celebrar el Año de la Química en 2011. La conferencia inaugural fue pronunciada por el Prof. Javier Puerto Sarmiento (UCM), sobre "Historia de la Ciencia e Historia de la Farmacia. Su utilidad". Tras su disertación le fue rendido un homenaje con motivo de sus Bodas de Plata como Catedrático de Universidad.

El 23 de noviembre, el Director del Departamento de la Historia de la Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Prof. Carlos Viesca, le invitó a impartir un Seminario Doctoral sobre "Terapéutica y transculturización".

En estas actividades, participaron numerosos docentes mexicanos y extranjeros, tales como las prestigiosas profesoras Ana M^a Huerta, Reyna Cruz, Marcia Ferraz, ..., así como, el Presidente del Instituto Nacional de Química de México.

En este último tramo del año 2011, también deseo plasmar algunas noticias farmacéuticas del ámbito iberoamericano que por su proximidad a mí, deseo dar a conocer. Tres ilustres profesores han sido reconocidos con distintos nombramientos o distinciones: Aquiles Arancibia ha sido elegido Presidente de la Academia Chilena de Ciencias Farmacéuticas; Pedro Cotillo, anterior Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima, ha sido elegido Rector de la Universidad Decana de América; Fernando Quevedo, recibió de manos de la Alcaldesa de Lima el pasado 14 de noviembre, los máximos honores que la ciudad otorga. También reseñar que por primera vez en la historia de Venezuela, una mujer ha sido elegida Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Caracas. Reciban todos ellos mi más cordial felicitación.

NECROLÓGICA

Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato. 11 de septiembre 1931-21 octubre 2011



El pasado día 21 de octubre falleció nuestro compañero el Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato. Como homenaje a su figura y a su especial contribución al mundo de la Farmacia exponemos aquí un resumen de su actividad profesional. Licenciado (1960) y Doctor (1963) en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela. Catedrático del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela (1977) y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de la misma Universidad (1974). Desde su incorporación a la Cátedra de Farmacia Galénica de Santiago de Compostela, formó a un número considerable de catedráticos y profesores titulares de la especialidad, así como a un elevado número de profesionales que trabajan en la industria farmacéutica, lo que da idea de la maestría de nuestro desaparecido compañero. Especialista en Biofarmacia y Farmacocinética, Tecnología Farmacéutica y Sistemas de Liberación de Fármacos (Drug Delivery), ha intervenido como investigador en más de 20 proyectos subvencionados por la CAICYT, FIS, Xunta de Galicia y diversas industrias farmacéuticas nacionales y extranjeras. En relación con esta actividad, ha dirigido o codirigido 30 Tesis Doctorales y mas de 100 Tesinas de Licenciatura, siendo firmante de mas de 230 trabajos de investigación en revistas nacionales y extranjeras y de 5 patentes. Ha ocupado numerosos cargos tanto en la Administración autónoma de Galicia como en la Administración Nacional. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia y Académico de Número de la Academia de Farmacia de Galicia. Su discurso de ingreso en nuestra Academia, se tituló: " Nanotecnología farmacéutica: una galénica emergente". Ocupó la medalla nº 30.

Esta Academia siempre se sintió orgullosa de tenerle entre nosotros y le echará mucho de menos. Descanse en Paz.

SESIONES CIENTÍFICAS

Mesa Redonda sobre Empresa Farmacéutica. Siglo XXI

El 6 de octubre, tuvo lugar en la sede de nuestra Corporación, la Mesa Redonda sobre “Empresa Farmacéutica. Siglo XXI”. Fue presentada por el Académico de Número Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega y como ponentes intervinieron D. Enrique Ordieres, Presidente de Laboratorios CINFA, que versó sobre: “Oportunidades desde una empresa nacional” y Dña. Elvira Sanz, Directora General de los Laboratorios PFIZER en España, que lo hizo sobre: “Salud, Innovación y Sostenibilidad”.



En la presentación de la mesa, el Dr. Monge, después de poner de manifiesto los méritos de los ponentes, apostó por la innovación en la industria farmacéutica y por su reestructuración, lo que conlleva cambiar las actuales leyes. Asimismo, puso a CINFA como empresa modelo de actividad empresarial.



La intervención de D. Enrique Ordieres, comenzó con una descripción de la estructura corporativa de CINFA, para a continuación, hacer una descripción pormenorizada de las actividades de aquella, entre las que citó por ejemplo, que el vademécum de CINFA recoge más de 800 presentaciones, distribuidas en cuatro líneas de productos OTC, ortopedia, genéricos y dermofarmacia. Al referirse al mercado de los genéricos, destacó que uno de cada cuatro genéricos que hay en los hogares españoles es de CINFA. Respecto a las actividades futuras en 2011, tiene previsto realizar 62 lanzamientos en España y 28 en el mercado internacional, lo que sumará 90 nuevos productos (135 presentaciones) al actual portfolio de CINFA, que es el segundo laboratorio en España por número de medicamentos dispensados en la oficina de farmacia. En 2010, CINFA invirtió 11 millones de euros en I+D+i y la inversión prevista en los próximos cinco años es de 78,4 millones de euros. En cuanto a la política de reinversión, se reinvierten más del 90% de los resultados, lo que permite afrontar las grandes inversiones con fondos propios y esto ocasiona un endeudamiento nulo. En cuanto a las expectativas de futuro de la compañía, aboga que ha de abrirse a nuevos campos como la Salud y el Bienestar. También apostó por la Biotecnología.



La intervención de la Dra. Elvira Sanz, estuvo centrada en tres aspectos: 1) Mejora continua de la salud, envejecimiento poblacional y consumo de recursos. 2)

Contribución de la innovación a la salud y productividad en I+D de la industria farmacéutica y 3) Gasto farmacéutico, acceso a la innovación y sostenibilidad de los Sistemas Públicos de Salud. Del primer punto, destacó que el envejecimiento poblacional acarrea consumo de recursos. Así, el gasto medio per cápita en mayores de 65 años es de seis veces más que en el resto de su vida, lo que también ocurre en los gastos hospitalario y ambulatorio. Respecto al segundo punto, aún siguen existiendo muchas enfermedades para las cuales es necesario seguir innovando. Señaló en este sentido, que sigue disminuyendo la productividad de la I+D. Los costes de los ensayos clínicos continúan aumentando y los tiempos para sacar un fármaco al mercado se alargan. A continuación, hizo un resumen sobre las cifras de inversión de la compañía en innovación, destacando que se han invertido más de 76 millones de euros en I+D+i en el año 2010. Se refirió en tercer lugar, a la evolución del gasto farmacéutico y dijo que las últimas medidas administrativas de contención del gasto farmacéutico han sido especialmente negativas. En este sentido, indicó que la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud pasa por una financiación suficiente y defendió la necesidad de un marco regulador estable y predecible, que propicie la convergencia a niveles europeos de la inversión en I+D+i de la industria. <http://portalmultimedia.ranf.com/061011/>

Conferencia sobre catéteres impregnados con antibióticos en Neurocirugía



El 13 de octubre celebramos una sesión científica, en la que el Dr. D. Gregorio Rodríguez Boto, Profesor Titular de Neurocirugía de la Universidad Complutense, vinculado a Facultativo Especialista de Neurocirugía en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, habló sobre catéteres impregnados con antibióticos en Neurocirugía. En su intervención y tras una breve introducción al tema, puso de manifiesto el hecho de que la infección es una de las principales complicaciones asociadas a la colocación de sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la práctica neuroquirúrgica habitual. Se estima que aproximadamente, la tasa de infección para estos dispositivos oscila entre el 3 y el 13%. Estas infecciones, se producen generalmente durante los primeros 6 meses tras la intervención y son producidas como resultado de la colonización del catéter por la flora cutánea en el momento de la cirugía, por lo que los patógenos más frecuentes suelen ser *Staphylococcus epidermidis* (47-64%) y *Staphylococcus aureus* (12-29%). Las consecuencias de estas infecciones en términos de morbi-mortalidad y de costes sanitarios son muy importantes. La utilización de catéteres impregnados con antibióticos (rifampicina al 0,15 % y clindamicina al 0,054 %) que se emplean tanto en las derivaciones ventrículo-peritoneales de LCR como en los drenajes ventriculares externos, parecen disminuir la tasa de infección postquirúrgica en el ámbito clínico. Estos catéteres impregnados con antibióticos, que se encuentran

comercializados con el nombre de Bactiseal, se desarrollaron de forma experimental en los años 70 del siglo pasado, pero la experiencia clínica con los mismos es mucho más reciente, concentrándose solamente en la última década. Con el objetivo de determinar la eficacia real de estos catéteres frente a la infección en nuestro medio y concretamente frente a la infección por *Staphylococcus* spp., han desarrollado diversos trabajos de índole clínico-asistencial en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. En uno de estos estudios, se utilizaron 171 pacientes y 231 procedimientos divididos en una cohorte estudio y una cohorte control, utilizándose variables independientes como las epidemiológicas, clínicas y terapéuticas y otras dependientes como la infección, en la que se consideraron una sola muestra o dos. Posteriormente, se sometieron los resultados a un análisis estadístico. Los resultados obtenidos, demostraron la utilidad de los catéteres impregnados con rifampicina y clindamicina en las derivaciones de LCR, frente a las infecciones por *Staphylococcus* spp., sin aumentar las resistencias de los mismos y sin promover la selección de otros gérmenes. Puede concluirse por tanto, que son una herramienta útil y segura para reducir las infecciones relacionadas con los sistemas de derivación del LCR.

<http://portalmultimedia.ranf.com/131011/>

Sesión conmemorativa del Centenario de la concesión del Premio Nobel de Química otorgado a Marie Curie

El 19 de octubre celebramos una Sesión conmemorativa del Centenario de la concesión del Premio Nobel de Química otorgado a Marie Curie, con la conferencia pronunciada por el Académico Correspondiente Dr. José Luis Moreno Frigols, titulada: “Radiofármacos: Perspectivas actuales”. Previamente, la Excm. Sra. D^a Ana María Pascual Leone-Pascual, hizo una biografía de Marie Curie. En su intervención, habló de la categoría científica de Mme. Curie, que fue la primera mujer en recibir dos premios Nobel. El de Química, que aquí se conmemora le fue otorgado en 1911, por sus descubrimientos sobre el radio y el polonio. También, se refirió a su vertiente humana como persona de grandes cualidades. El Dr. Frigols en su intervención y después de hacer una introducción al tema, pasó a describir las aplicaciones más importantes del ^{99m}Tc. Desde hace cuatro décadas el ^{99m}Tc es el radionúclido de elección para la preparación de una amplia variedad de radiofármacos, debido a sus favorables características químicas y radioquímicas. Así, mostró los avances realizados en los últimos años en la utilización de los radiofármacos tecneciados, presentando a título de ejemplo, algunas sustancias marcadas con este radionúclido, que fueron estudiadas con el objeto de mejorar las propiedades de los radiofármacos ya conocidos o bien posibilitar la realización de nuevas



exploraciones. Con esta finalidad, presentó la ^{99m}Tc -rBitistatina como un posible agente de marcaje plaquetario para la obtención de imágenes en trombos y embolias; la obtención de imágenes de melanoma humano mediante el péptido híbrido ^{99m}Tc -Arg-Gly-Asp (RGD) conjugado; la preparación y evaluación preliminar de un derivado de ^{99m}Tc -progesterona preparado mediante química "click" para señalar la sobreexpresión de receptores en el cáncer de mama; el ^{99m}Tc -piperidinil citectreno carboxilato de metilo en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer; el marcaje de interleukina-2 recombinante humana con ^{99m}Tc mediante hidrazinonicotinamida; la ^{99m}Tc -N-sulfanilamida ferroceno carboxamida dirigida a la localización de infecciones y la síntesis y evaluación de un péptido citotóxico conjugado a la bombesina, marcado con ^{99m}Tc . Para completar la panorámica actual, mencionó algunos radiofármacos de reciente aplicación en PET, así como los avances en radiofármacos terapéuticos, comentando ejemplos de terapia con emisores beta. La radiación emitida por el isótopo puede eliminar la célula tumoral. Como ejemplo, mostró el tratamiento del linfoma no Hodgkin con ^{90}Y . Expuso los resultados realizados con 17 pacientes de los cuales 12 padecían linfoma folicular y 5 padecían linfoma células de manto. Tras el seguimiento oportuno, hubo una remisión completa de 9 pacientes. Finalmente, se refirió a las aplicaciones de los radionúclidos emisores alfa, citando algunos ejemplos como el ^{213}Bi que se utiliza en el tratamiento del adenocarcinoma pancreático y el ^{227}Th que es un agente potencialmente anti linfoma entre otros.

<http://portalmultimedia.ranf.com/191011/>

Conferencia *The Biology and Pharmaceutical Significance of Sialic Acids*

El 26 de octubre, tuvo lugar la conferencia del Dr. Roland Schauer, Académico Correspondiente de la RANF en Alemania, titulada: "The Biology and Pharmaceutical Significance of Sialic Acids". Roland Schauer, es profesor emérito de Bioquímica en el Instituto de Bioquímica de la Universidad Christian Albrecht de Kiel. Estudió medicina en la Universidad de Tubinga y obtuvo su doctorado en 1962.



Continuó sus estudios en Bioquímica y recibió el diploma correspondiente en 1966. En 1967, comenzó a trabajar en el ácido siálico en la Universidad Ruhr en Bochum; presentó su tesis de habilitación y recibió la *venia legendi* de química fisiológica en 1970. En la misma universidad, fue nombrado Profesor Asociado en 1973. En 1976, tomó posesión de su cargo como Catedrático y Director del Instituto de Bioquímica de la Universidad de Kiel y se convirtió en profesor emérito en 2001. Sus líneas de investigación son los ácidos siálicos como parte del campo de la glicobiología, sobre todo en sus aspectos estructurales, metabólicos, de genética molecular y los biológicos de estos monosacáridos. Es Presidente de la Sociedad de ácido siálico

(Kiel) y es autor o coautor de 400 publicaciones. En 1982 se editó el libro "Los ácidos siálicos: Química, metabolismo y la función".

<http://portalmultimedia.ranf.com/261011/>

Mesa redonda sobre el Año Internacional de la Química



El 3 de noviembre, tuvo lugar en la sede de nuestra corporación la Mesa Redonda en colaboración con la Fundación José Casares Gil, sobre "El Año Internacional de la Química". La presentación, corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Académico Secretario de la RANF. Intervinieron la Prof. Dña. Elena de la Cuesta Elósegui, Catedrática de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la UCM, con su ponencia: "Economía de átomos: La síntesis orgánica en tiempos de crisis económica" y el Ilmo. Sr. D. Antonio Salinas Sánchez, Académico Correspondiente de la RANF y Profesor de la Facultad de Farmacia con: "Una visión integral de la Química: la Tabla Periódica". En la presentación del acto, el Dr. Doadrio comentó las diferentes celebraciones que se están realizando simultáneamente en este año Internacional de la Química, como el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie, la conmemoración de la fundación de la International Association of Chemical Societies y el 350 aniversario (1661) de la publicación del libro de Robert Boyle : "El químico escéptico". Hizo un repaso de todos los logros conseguidos por la Química a lo largo de su historia, prediciendo el futuro de esta ciencia que tendrá un papel relevante en la Biomedicina, los retos energéticos, la alimentación y los futuros materiales.



En su intervención, la Dra. Elósegui, defendió el carácter multidisciplinar e interdisciplinar de la Ciencia como medio para estimular la creatividad. Se refirió a la importancia de la Química Orgánica y al peso específico que tiene esta en el conjunto de todas las ramas de la química, haciendo especial mención a la eficiencia sintética, la cual requiere procesos selectivos y económicos en átomos. Como ejemplo de lo anteriormente dicho, nos explicó con detalle la síntesis total de la Briostatina 16, realizada por Barry M. Trost en 2010, como ejemplo de economía de átomos. Este compuesto posee actividad anticancerígena y se ha visto asimismo, que aumenta la memoria en animales, por lo que podría utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El Dr. Salinas por su parte, se refirió a la Tabla Periódica de los Elementos como un compendio del conocimiento, emblema de la ciencia y definida como universal y única. A pesar de que ha sido ampliamente cuestionada y



continuamente modificada y mejorada, en el último siglo no ha tenido cambios sustanciales y se han ido incorporado nuevos elementos a medida que han sido descubiertos. La Tabla Periódica, en palabras del Dr. Salinas, tiene un interés histórico y al mismo tiempo no ha perdido actualidad. Además de que evita el estudio de cada elemento por separado y nos indica la repetición periódica de sus propiedades, dejaba huecos para los elementos no descubiertos. Aunque se atribuye su descubrimiento a Mendeleiev, fueron muchos científicos los que intentaron antes hacer una tabla. Para la construcción definitiva de la Tabla, fueron necesarios nuevos avances. Esto se puso de manifiesto especialmente con el descubrimiento de los elementos radiactivos, con cuatro periodos bien diferenciados. El primero, sobrevino con los inicios de la física nuclear atribuida a Bequerel, en el que se descubrieron los elementos desde el Bismuto (Z=83) hasta el Uranio (Z=92). El segundo periodo, para los elementos de $Z > 92$, consistiría en el bombardeo con neutrones para la síntesis de esos elementos. En el tercer periodo, se llevaría a cabo la síntesis por fusión de núcleos pesados bombardeados por otros ligeros y en el cuarto periodo, los nuevos elementos se obtendrían por síntesis de elementos superpesados utilizando fusión fría. Finalmente, comentó las discrepancias surgidas en la comunidad científica a la hora de nombrar los nuevos elementos.

<http://portalmultimedia.ranf.com/031111/>

Mesa redonda sobre seguridad del paciente Oncológico. Casos de éxito

El 17 de Noviembre tuvo lugar una Mesa Redonda sobre “Seguridad del paciente Oncológico. Casos de éxito”, organizada por la Real Academia Nacional de Farmacia en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y



patrocinada por la Fundación José Casares Gil de Amigos de la RANF. La presentación estuvo a cargo de la Excm. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal, Presidente de la RANF y del Dr. D. José Luis Poveda Andrés, Presidente de la SEFH que valoró muy positivamente la colaboración llevada a cabo desde hace cuatro años entre ambas instituciones. Actuó como moderador el Académico de Número Excmo. Sr. D. Víctor Jiménez Torres. Como primera ponente, la Dra. Susan Goodin, Director of Pharmacy y Professor of Medicine, Medical Oncology en The Cancer Institute of New Jersey (USA), pronunció su conferencia en inglés, titulada: “Oncology Patient Safety during Clinical Trials and Our Approach”. En su intervención, destacó que no existen normas para la seguridad de los medicamentos en los ensayos clínicos y que en muchos casos los errores de

medicación se producen en aquellos. En este sentido, los farmacéuticos ofrecen un servicio integral y único para los investigadores del ensayo clínico y un nivel adicional de seguridad del paciente. Por otra parte, los desafíos actuales están dirigidos en los ensayos clínicos a agentes orales que se toman en el hogar para aumentar la seguridad del paciente. A continuación, intervino la Dra. M^a Jesús Lamas Díaz, de la Unidad de Farmacia Oncológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, con su ponencia: “Sinergia farmacéutico-paciente en la optimización de las nuevas terapias orales”. En su participación, hizo énfasis en el hecho de que el farmacéutico clínico oncológico puede y debe contribuir a optimizar el uso de antineoplásicos orales, así como promover y divulgar normas de manejo seguro de medicamentos y residuos citostáticos. La atención personalizada al paciente es de capital importancia. En este sentido, facilitar el acceso a los fármacos, ajustar la información a cada paciente concreto, facilitar herramientas para aprender a controlar los eventos adversos, ayudar a simplificar los horarios del tratamiento, ayudar a evitar interacciones indeseables y un seguimiento del paciente, es también una garantía de seguridad. Acto seguido, intervino la Dra. Rowena N. Schwartz, Director of Weinberg and Oncology Pharmacy en The Johns Hopkins Hospital de Baltimore (USA), con la ponencia: “Medications Errors in the Individual with Cancer: Coordination of Care to Minimize Risks”, en la que puso de manifiesto que para minimizar riesgos, el farmacéutico debe participar de una forma prospectiva, en lugar de retrospectiva y participar en la gestión y supervisión de todas las terapias de medicamentos. Asimismo, es fundamental que el farmacéutico interactúe virtualmente con otros equipos de atención al paciente y tener autoridad para recomendar de forma prospectiva la terapia farmacológica adecuada en los centros de atención del paciente y lugares donde no pueden estar presentes físicamente. Es necesario buscar sistemas rentables de atención ambulatoria, la cual debe desarrollarse, lo que permitirá a los farmacéuticos interactuar virtualmente o directamente con otros proveedores de cuidado del paciente, para recomendar o administrar la terapia con medicamentos adecuados, así como sistemas organizados de atención ambulatoria. Posteriormente, participó la Dra. Montserrat Recalde Fernández, del Departamento de Lengua Española de la Facultad de Humanidades en la Universidad de Santiago de Compostela, con la ponencia: “De pacientes oncológicos a enfermos de cáncer: nuestra (in)seguridad vista por nosotros mismos”. Con este título, quiso poner énfasis en reflejar que debe de haber un cambio de enfoque en el proceso médico para la persona que sufre cáncer, la cual sufre una transformación. Se refirió a la inseguridad que siente el paciente como consecuencia de la ineficacia del sistema, que está fuertemente condicionada por los tiempos de espera, deficiencias en los protocolos informativos, factores asociados al contexto clínico, así como a la ineficacia en la comunicación entre médico y paciente. Finalmente, se quejó del carácter oportunista de las campañas

publicitarias y defendió la importancia de establecer protocolos efectivos. Últimamente, intervino el Excmo. Sr. D. Víctor Jiménez Torres, con su ponencia: “Implantación electrónica de criterios terapéuticos alertantes”. En la primera parte de su charla, nos habló de los sistemas electrónicos para la mejora del cuidado de los pacientes, referido a la evolución en las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) para la mejora del cuidado de aquellos. También se refirió a las alertas clínicas como sistemas de vigilancia (procesos, pacientes, toxicidades, etc.) para identificar eventos críticos que requieren atención inmediata cuyo objetivo es mejorar la seguridad del paciente y mejorar la calidad asistencial. Finalmente, comentó dos casos prácticos de alertas en pacientes oncohematológicos. <http://portalmultimedia.ranf.com/171111/>

Sesión científica conmemorativa del Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2011

El 24 de noviembre celebramos la tradicional sesión científica conmemorativa de los Premios Nobel, en este caso dedicada a la concesión del Nobel en Fisiología o Medicina 2011, que fue compartido por los Dres. Bruce Beutler, Jules Hoffmann y Ralph Steinman. A Beutler y Hoffmann, como descubridores de los receptores proteicos que reconocen en primera instancia al microorganismo invasor, desencadenando una respuesta innata e inespecífica de defensa y a Steinman, por caracterizar las células dendríticas (presentadora de antígenos), capaz de movilizar y activar la respuesta inmune adaptativa en caso de que el patógeno penetrara las defensas primarias del organismo. Intervino como conferenciante el Prof. Dr. Francisco Sánchez Madrid,



Catedrático de Inmunología en la Facultad de Medicina de la UAM, con su ponencia: “Avizores del sistema inmunitario”. La presentación corrió a cargo del Académico de Número Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero, que versó sobre: “La Institución Nobel premia por décima vez las investigaciones sobre Inmunogenética”. En opinión



del Dr. Lacadena: “podría decirse que el descubrimiento de los sensores de la inmunidad innata tuvo algo de azar. En efecto, Jules A. Hoffmann y colaboradores, que investigaban cómo la mosca del vinagre, *Drosophila*, combatía las infecciones de bacterias y hongos, utilizaron distintas cepas observando que los mutantes para el gen Toll descubierto por Christiane Nüsslein-Volhard morían por ataque de los microorganismos, concluyendo que el producto del gen Toll estaba implicado en la detección de los organismos patógenos, siendo necesaria su activación para lograr una defensa eficaz frente al ataque externo. Nüsslein-Volhard –que compartió con Erick F. Wieschaus y Edward B. Lewis en 1995 el Premio Nobel *por sus descubrimientos sobre el control genético del desarrollo temprano del embrión*, descubrió en 1985 el gen Toll como responsable del desarrollo embrionario,

controlando la polaridad dorsal-ventral del embrión y comportándose como un gen de efecto materno; es decir, es un caso de efecto del genotipo materno vía citoplasma a través del ARN mensajero en la expresión del fenotipo. Por otro lado, Bruce A. Beutler trataba de encontrar un receptor capaz de unirse al lipopolisacárido (LPS) bacteriano que puede producir un choque séptico que lleva aparejada la sobreestimulación del sistema inmune. En 1998, Beutler y colaboradores encontraron que ratones resistentes a LPS eran mutantes para un gen análogo al gen Toll de *Drosophila*, demostrándose que este receptor análogo a Toll (TLR, por Toll-like receptor) era el buscado receptor para LPS. Cuando TLR se une a LPS se activan las señales que producen inflamación, pero si las dosis de LPS son excesivas se produce el choque séptico. Ambos tipos de investigaciones llevaron a la conclusión de que tanto un insecto (la mosca del vinagre, *Drosophila*) como un mamífero (el ratón) utilizan moléculas similares para activar la inmunidad innata frente a microorganismos patógenos. Hoy día, se han identificado en ratón y en humanos una docena de receptores TLR diferentes. Individuos mutantes para algunos de los genes correspondientes resultan ser más susceptibles a infecciones mientras que otras variantes genéticas pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades inflamatorias crónicas”.

<http://portalmultimedia.ranf.com/241111/index.php>

Tertulias Científicas y Mesa redonda sobre el cerebro

El Año del cerebro, fue conmemorado en nuestra Academia con dos tertulias científicas, los días 22 y 29 de septiembre y con una mesa redonda el 15 de diciembre. Las tertulias, con el título común de “El cerebro y las enfermedades del Cerebro”, fueron coordinadas y moderadas por el vicepresidente de la Corporación Excmo. Sr. D. Antonio R. Martínez Fernández. En la primera, intervino el Académico Correspondiente Ilmo. Sr. D. Adolfo Toledano Gasca, con su ponencia: “Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos” y en la segunda la Académica de número Excmo. Sra. Doña Ana María Pascual-Leone Pascual, con: “Dimorfismo sexual cerebral en el siglo XXI: su incidencia terapéutica”. La mesa redonda, coordinada por la Presidente de la Corporación Excmo. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal y con el título de: “Funcionamiento del Sistema Nervioso: De la neuroregeneración a la neurodegeneración”, tuvo como ponentes a los Académicos de Número Excmos. Sres. D. José María Medina Jiménez, con su ponencia: “El ácido oleico: Un nuevo factor neurotrófico en el desarrollo postnatal del cerebro” y D. Joan Guinovart Cirera, con: “Bases Moleculares de la Epilepsia de Lafora” y a la propia Excmo. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal con: “Señalización purinérgica en el control del desarrollo axonal y degeneración sináptica”.

NOTICIAS DESTACADAS

La Presidente de la Academia Premio de investigación “Miguel Catalán”



A través del Premio 'Miguel Catalán' 2011, la Comunidad de Madrid reconoce la trayectoria profesional de la Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excm. Sra. D^a María Teresa Miras Portugal, especialmente la calidad de sus trabajos en el área de la neurociencia, así como su importante labor docente e investigadora. Nacida en Orense y licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid (UCM), ha estado siempre vinculada a la investigación, centrándose en el área de Bioquímica y Dirección General de Medios. A lo largo de su brillante carrera, ha participado en 36 proyectos de investigación como Investigador Principal y su nombre aparece en más de 250 publicaciones en la Web of Science.

La Académica de Número D^a. María José Alonso, Premio “Nóvoa Santos”

El 12 de diciembre, el presidente de la Xunta de Galicia, Alberto Núñez Feijóo, hizo entrega del XVI Premio Nóvoa Santos a la catedrática de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela y Académica de número de esta Corporación Excm. Sra. María José Alonso Fernández, una mujer con una larga carrera científica y un referente en el ámbito de la nanomedicina y en los sistemas de liberación de fármacos y vacunas. En ese acto, estuvo acompañada por la presidente de nuestra Academia Excm. Sra. D^a. María Teresa Miras Portugal. La galardonada defendió la investigación en la salud, que calificó como lo realmente importante en la vida. Por eso, apeló a los políticos para que no escatimaran en sus presupuestos. Por su parte, el presidente autonómico reiteró el esfuerzo gallego para salvaguardar el bienestar en momentos de dificultad y apeló al esfuerzo colectivo para seguir trabajando en esa misma dirección.

El Académico D. Francisco González de Posada, Hijo adoptivo de Laredo

El científico y humanista Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada, ha sido nombrado Hijo Adoptivo de la villa de Laredo (Cantabria) por el Pleno



Municipal del Ayuntamiento. El acto de entrega se celebró el 29 de Octubre. El Dr. González de Posada es licenciado en Ciencias Físicas y en Filosofía y Letras y Doctor Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos. Fue Rector de la Universidad de Cantabria y fundador de los cursos universitarios de verano de Laredo. Es Catedrático de Fundamentos Físicos en la Universidad Politécnica de Madrid, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina, Académico Correspondiente de las Reales Academias Nacional de Farmacia y de Bellas Artes de San Fernando y Profesor de los Cursos de Verano de Laredo.

Nuevos cargos académicos

El 13 de diciembre, el Pleno de la Academia procedió a la renovación reglamentaria de los cargos de Secretario y Tesorero de la Corporación, resultando electo en el cargo de Secretario el Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, que tomará posesión el 12 de enero de 2012 en la Sesión inaugural de curso, sustituyendo al Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo, que cesa reglamentariamente al haber cumplido dos mandatos consecutivos. Para el cargo de Tesorero fue elegido y tomó posesión de su cargo, el Excmo. Sr. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, que sustituye al nuevo Secretario.

También, y durante el mes de diciembre fueron elegidos o reelegidos los Presidentes de las secciones, quedando su composición como sigue: Sección 1ª, Dr. Antonio Monge Vega (reelegido); Sección 2ª, Dr. Antonio R. Martínez Fernández, elegido en sustitución del Dr. Juan Ramón Lacadena Calero que cesa por mandato reglamentario al cumplir dos consecutivos; Sección 3ª, Dr. D. Víctor Jiménez Torres, electo en sustitución del Dr. José Luis Vila, recientemente fallecido; Sección 4ª, Dr. Juan Tamargo Menéndez (reelegido); Sección 5ª, Dr. Mariano Esteban Rodríguez (reelegido) y Sección 6ª, Dr. César Nombela Cano (reelegido).

La Junta de Gobierno, queda por tanto constituida por:

Presidente de Honor: Excmo. Sr. D. Julio Rodríguez Villanueva; Presidenta: Excma. Sra. Dª María Teresa Miras Portugal; Vicepresidente y Presidente de la Sección 2ª: Excmo. Sr. D. Antonio Martínez Fernández; Secretario: Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas; Vicesecretario: Excmo. Sr. D. José Miguel Ortiz Melón; Tesorero: Excmo. Sr. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca; Bibliotecario: Excmo. Sr. D. Javier Puerto Sarmiento; Presidentes de Sección: 1ª, Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega; 3ª, Excmo. Sr. D. Víctor Jiménez Torres; 4ª, Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez; 5ª, Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez y 6ª, Excmo. Sr. D. César Nombela Cano. Director de los Servicios informáticos y Director de los Anales: Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo.

RECEPCIÓN DE ACADÉMICOS DE LA RANF

Toma de posesión del Excmo. Sr. D. Mariano Barbacid como Académico de Honor



El 10 de noviembre, tomó posesión como Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Farmacia, en acto solemne, el Excmo. Sr. D. Mariano Barbacid, Jefe del Grupo de Oncología Experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), con la lectura de su discurso reglamentario: “De la oncología molecular a la terapia individualizada: impacto en la práctica clínica”. Le contestó en nombre de la Corporación el Académico de Número Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez. El Dr. Barbacid, que nació en Madrid en 1949, es un destacado bioquímico y oncólogo, con grandes aportaciones a la ciencia, donde prevalece que consiguió por primera vez, aislar un gen humano mutado capaz de causar cáncer, el oncogén humano H-ras (en carcinoma de vejiga). Este hecho, supuso un increíble avance para el estudio del cáncer en cuanto a sus bases moleculares. También demostró que la enzima CDK2, que se creía imprescindible en la división celular, no se necesitaba para el inicio de la replicación. Fue director del departamento de oncología en el Instituto Nacional del Cáncer de Maryland y director del CNIO. <http://portalmultimedia.ranf.com/101111/>

Toma de posesión del Excmo. Sr. D. José María Medina Jiménez como Académico de Número

El 20 de octubre, tuvo lugar la toma de posesión del Excmo. Sr. D. José María Medina Jiménez como Académico de Número en la medalla nº 29 del turno de farmacia, con su discurso titulado: “La albúmina sérica: Una posible arma terapéutica en la enfermedad de Alzheimer y en el síndrome de Down”. Tras las iniciales palabras de agradecimiento a todos los que le han ayudado y en especial a su maestro el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza y recordar a su predecesor en la medalla, el Excmo. Sr. D. Gregorio Varela Mosquera, hizo un periplo por lo que ha sido su quehacer científico y personal. En su intervención, nos habló del desarrollo molecular del cerebro humano destacando en este sentido el papel del ácido oleico como factor neurotrófico. En la parte final de su discurso, se refirió a la enfermedad de Alzheimer. Fruto de sus investigaciones, ha demostrado que la



albúmina sérica presenta una alta afinidad por el beta-amiloide y que su unión con el péptido impide la entrada de éste en la neurona. Aprovechando la alta afinidad de la albúmina por el beta-amiloide se ha comenzado el tratamiento de un grupo enfermos con Alzheimer mediante plasmaféresis, la cual consigue drenar el beta-amiloide del líquido cefalorraquídeo, lo que retrasa la aparición del deterioro cognitivo. Dado que los enfermos con el síndrome de Down, presentan durante la vida adulta un principio de neurodegeneración de una etiología molecular similar a la observada en la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento antes mencionado podría servir para mejorar el pronóstico de estos enfermos. En la contestación al discurso, que fue realizado por el Profesor Mayor Zaragoza en nombre de la Corporación, se destacaron los méritos profesionales del beneficiario indicando, entre otros, que es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca y que ha sido Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y Director del Instituto de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM). Además, es miembro del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces, Premio Reina Sofía de Investigación sobre la Prevención de Deficiencias (1992) y Premio "María de Maeztu" de la Universidad de Salamanca a la Excelencia Científica.

<http://portalmultimedia.ranf.com/201011/>

Toma de posesión de la Excm. Sra. D^a. María Vallet Regí como Académica de Número

El 27 de octubre, tuvo lugar la toma de posesión de la Excm. Sra. D^a. María Vallet Regí como Académica de Número en la medalla nº 42 del turno de ciencias afines, con su discurso titulado: "Fármacos, Nanomedicina y Biomateriales: Un objetivo común". La Dra. Vallet Regí ha realizado una extensa labor investigadora, marcada por un claro enfoque multidisciplinar, plasmada en más de 550 publicaciones científicas recogidas en el ISI web of knowledge, la mayoría en el



área de Ciencia de Materiales. Ha formado y forma parte de numerosos Comités Científicos Editoriales y ha dirigido 20 tesis doctorales y numerosos trabajos de investigación. Es también, Académica de número de la Real Academia de Ingeniería. Entre otros premios, tiene el Premio Nacional de Investigación 2008 "Leonardo Torres Quevedo" en Ingenierías, y el Premio de Investigación Medalla de Oro de la

RSEQ 2011. Es una investigadora de reconocido prestigio internacional, acreditado con numerosas publicaciones que han tenido gran proyección internacional, reflejada en sus actividades por invitación, en los honores recibidos y en ser, según

el ISI, el español del área de Ciencia de Materiales más citado en las dos últimas décadas.

En su discurso, nos enseñó a: 1) evitar efectos secundarios no deseados durante la administración de fármacos citotóxicos; 2) diseñar nanopartículas como elementos para dispositivos destinados a lograr una liberación de fármacos altamente tóxicos, de forma que se dirijan directamente hacia los tumores y de esta forma se consigan emplear dosis adecuadas, mínimas con respecto a las empleadas en quimioterapia, que garanticen la muerte de las células tumorales sin afectar a las sanas; 3) que la nanotecnología se está desarrollando de forma acelerada e incesante hacia la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas y agresivas que no se pueden tratar con éxito con las técnicas convencionales; 4) que los avances incesantes en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes, capaces de responder a las exigencias clínicas; 5) diseñar dispositivos y técnicas para lograr imágenes del tejido tumoral; 6) fabricar, cuando sea necesario, piezas de repuesto para el cuerpo humano utilizando la ingeniería de tejidos y la terapia celular.

Le contestó en nombre de la Corporación el Académico Secretario Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo, compañero de Departamento en la Facultad de Farmacia, el cual destacó la brillante trayectoria científica de la recipiendaria y la amistad, cariño y respeto que la profesora, contestando posteriormente a su discurso donde habló de las nuevas técnicas terapéuticas en nanociencias, de las que es pionera la Dra. Vallet.

<http://portalmultimedia.ranf.com/271011/>

Toma de posesión de la Ilma. Sra. D^a. María Molina Martín como Académica correspondiente nacional

El 29 de septiembre, tuvo lugar la toma de posesión como académica correspondiente de la Dra. María Molina Martín, con su discurso titulado: "Percepción y comunicación celular: cómo aprender de las levaduras". Fue presentado en nombre de la Corporación por el Académico de número Excmo. Sr. D. César Nombela, que destacó los méritos científicos de la recipiendaria que le han



hecho ser merecedora de esta distinción: Profesora Titular de Microbiología de la Facultad de Farmacia en 1989 y posteriormente Catedrática en 2001; Directora del grupo de investigación de "Transducción de señales en *Saccharomyces cerevisiae*"; autora de 55 publicaciones internacionales y una patente; editora de la revista *Microbiology* de la SGM (2002-2008); Presidenta

del Grupo de Microbiología Molecular de la Sociedad Española de Microbiología y Vicepresidenta 2ª del Consejo Rector del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS).

En su discurso de ingreso, la Dra. Molina puso de manifiesto la importancia de las levaduras en el pasado y en la actualidad, refiriéndose a estas como organismos eucarióticos unicelulares y, por tanto, pertenecientes al mundo microbiano, que han sido utilizadas desde la antigüedad para la elaboración de alimentos y otros procesos beneficiosos. Su facilidad de manipulación en el laboratorio y la elevada conservación existente entre los organismos eucarióticos, ha convertido a la *Saccharomyces cerevisiae* en un excelente modelo biológico, que permite estudiar procesos individuales, para que puedan ser extrapolados a otros organismos superiores en la escala filogenética, como el ser humano. Existen numerosos ejemplos, que ilustran cómo el conocimiento previo en esta levadura ha permitido identificar genes y proteínas homólogas humanas de gran interés por su relación con enfermedades, como el cáncer. Entre ellos, se encuentran los mecanismos de señalización celular, cuyas rutas regulan procesos tan importantes para la biología de esta levadura como su reproducción sexual, su defensa frente a diferentes tipos de estrés y condiciones que ponen en peligro su viabilidad, o su desarrollo morfo-genético. El avance tecnológico que han supuesto inicialmente los procesos de clonación y manipulación genética y, más recientemente, las estrategias genómicas, han contribuido decisivamente y de manera exponencial al desarrollo de este campo de investigación.

<http://portalmultimedia.ranf.com/290911/>

Toma de posesión del Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García como Académico correspondiente nacional

El pasado 1 de diciembre tomó posesión de su plaza de académico correspondiente el Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García, Presidente y Fundador de la clínica CEMTRO de Madrid, quien pronunció su discurso titulado: “La célula como medicamento”. Fue presentado en nombre de la Corporación por el Excmo. Sr. D.



Guillermo Giménez Gallego, el cual destacó la influencia del Dr. D. Pedro Jiménez en el recipiendario y que intervendrá decisivamente en el Dr. Guillén a la hora de iniciar sus estudios de Medicina. Después de terminar esos estudios, se especializa en traumatología. Sus primeros conocimientos de cirugía artroscópica los aprende en EEUU y actualmente, es una figura mundialmente reconocida en este campo. El Dr. Guillén, habló de la última conquista médica, la Ingeniería Tisular

(IT), donde el verdadero protagonista es la célula, que tras manejarla y manipularla (división celular, crecimiento celular, cambio en la función celular), se convierte en Medicamento. La IT, trata de compensar la precariedad de órganos creando nuevos tejidos para sustituir a tejidos enfermos. Para curar lesiones de cartílago (traumáticas o degenerativas) y de otros tejidos (cerebro-médula espinal) se están usando distintos tipos de células, células madre adultas y embrionarias, así como factores de crecimiento. Cuando se produce un daño, puede haber una respuesta del condrocito a la lesión, pero esta respuesta no consigue reparar el cartílago, sino que curan con un tejido de reparación muy distinto del tejido original. Para llevar a cabo la reparación, las células madre deben de ser depositadas sobre una membrana de colágeno.

HOMENAJES

Homenaje a Nicolás Forteza Forteza

Nicolás Forteza (1918-2010), fue homenajeado el 4 de octubre por la Real Academia Nacional de Farmacia, los Colegios de Farmacéuticos de Madrid y de las Islas Baleares y el Ateneo Científico, Literario y Artístico de Madrid, en nuestra Sede. La *laudatio*, corrió a cargo del Académico de Número Dr.



Bartolomé Ribas Ozonas. En su intervención, comentó entre otras cosas que Nicolás Forteza fue pintor destacado y de referencia en la pintura mallorquina del agua, costas y paisajes de Mallorca. Su obra, fue visitada en numerosas exposiciones anuales sin interrupción desde 1951, en los cinco continentes. En 1980, tuvo que tomar la decisión valiente pero dolorosa, de

elegir entre ambas actividades, es decir seguir ejerciendo la práctica de la Oficina de Farmacia o la Pintura, optando finalmente por su Arte. Al dedicarse íntegramente a la pintura, Nicolás hizo lo que le gustaba, que no es una receta fácil, sino una receta para una vida interesante, una decisión para esforzarse y ser feliz sin que sea una obligación. A pesar de ello, no se despegó de su amor al colectivo farmacéutico, siendo miembro activo, destacado y creativo, integrando Comisiones y Comités de todo tipo: científicos, culturales y sociales en la ciudad de Palma de Mallorca e innumerables ciudades españolas, cuando así fue requerido. Su extensa obra está presente en numerosas instituciones y colecciones privadas, como la de SS.MM. los Reyes de España, Conde de Barcelona y SS.AA.RR. los Príncipes de Asturias; en Colegios de Farmacéuticos de Bilbao, Valencia, Madrid, Sevilla, Barcelona, Málaga y Baleares; Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; en las Embajadas de España en Estocolmo, Londres, París, Luxemburgo y sus Consulados en Hannover y Paris; Spanish Institut de Londres; Gobierno y Consell Insular de Mallorca y de Ibiza; Banca March de Londres y Palma de Mallorca y de otras numerosas instituciones oficiales y privadas de Mallorca. Estaba en posesión de la Medalla Carracido de Plata de la Real Academia Nacional de Farmacia.

<http://portalmultimedia.ranf.com/041011/>

Homenaje al Excmo. Sr. D. Salvador Rivas Martínez en el Instituto de España



El 13 de diciembre, se celebró el tradicional acto anual de homenaje a la antigüedad académica en el Instituto de España, que este año recayó en nuestro compañero, el académico de número y decano de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excmo. Sr. D. Salvador Rivas Martínez. La *laudatio*, estuvo a cargo del Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, tesorero de nuestra Academia, que destacó la

profesionalidad del homenajeado y su calidad científica, que le ha llevado a ocupar un primer puesto mundial en la geobotánica. En el acto, se le entregó una placa conmemorativa por parte del actual presidente del Instituto de España y de la Real Academia de la Historia, Excmo. Sr. D. Gonzalo Anes y Álvarez de Castrillón.

El Dr. Rivas, ingresó en nuestra Academia el 6 de marzo de 1975 y ocupa la medalla nº 12 del turno de Farmacia, por tanto, desde hace 36 años, ostentado el nº 70 de nuestro escalafón de académicos de número. Su discurso de ingreso versó sobre: "Perspectivas sobre la taxonomía vegetal", contestado por el Excmo. Sr. D. Florencio Bustinza Lachiondo y en enero de 2005, disertó sobre: "Avances en Geobotánica" en su discurso de inauguración del curso académico 2005 de la Real Academia Nacional de Farmacia.



Antonio González Bueno

Académico Correspondiente. Editor asociado.
e-mail: edicion@ranf.com

José de Vicente González, Isaac Gabriel Arias Santos, Alberto Ramos Cormenzana, Miguel Ángel Álvarez Soaje. Botica de la Real Abadía de San Julián de Samos. Santa Comba (A Coruña): tresCtres, 2010. 97 p.

ISBN: 978-84-92727-15-5

José de Vicente González, Isaac Gabriel Arias Santos, María Teresa Miras Portugal, Antonio Luis Doadrio Villarejo. Botica de la Imperial Abadía de Santa María La Real de Oseira. Santa Comba (A Coruña): tresCtres, 2010. 84 p.

ISBN: 978-84-92727-16-2

Las boticas monásticas, destinadas no sólo al servicio del propio monasterio sino al de la población de los términos colindantes, fue una de las manifestaciones más señeras de la acción social de las órdenes monásticas. Como consecuencia de la publicación de la Ley de exclaustración de 29 de julio de 1837, firmada por el ministro Mendizábal, durante la regencia de María Cristina, culminación del proceso iniciado durante el Trienio Liberal con la Ley de 25 de octubre de 1820, en la que se decreta la supresión de la órdenes religiosas y la nacionalización de sus bienes, estos establecimientos –sus muebles, botámenes y bibliotecas- pasaron a manos particulares; algunos conservaron parcialmente sus materiales y fueron recuperados tras la restitución monástica, otros se perdieron en los cambios de propiedad acaecidos desde la secularización.

Un grupo entusiasta de farmacéuticos gallegos –de origen o vinculados al territorio- ha iniciado, con la colaboración de las respectivas comunidades monásticas, y el apoyo de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Academia de Farmacia de Galicia, un proceso de ‘reconstrucción escenográfica’ de estos espacios. El proyecto se ha hecho manifiesto ya en dos realidades: la Abadía de Santa María la Real de Oseira y la Abadía de San Julián de Samos, cistercienses los primeros, benedictinos los segundos.

Como parte del proceso de difusión de esta actividad, se han editado sendos volúmenes donde se reflejan, en grandes pincelados, la historia del Monasterio, su heráldica y el proceso de construcción de las ‘nuevas boticas’, ahora destinadas a recrear la atmósfera que debieron tener en sus momentos de máximo esplendor.

El 25 de julio de 2009 se inauguró la recreación de una botica en la Abadía de San Xulián de Samos; en ella se parte, como base documental, de un inventario realizado, en 1821, por Juan Vicente Rodríguez, el último de los monjes que permaneció al frente de la botica monacal y el primero que ejerció en ella tras su secularización, y de la existencia de tres albarellos, de distinto tamaño, fabricados en alfares talaveranos de finales del XVIII, aún conservados en el Monasterio. Parte de los enseres de esta botica, particularmente su botamen y biblioteca, fueron recuperados por los benedictinos tras su vuelta a Samos en 1880, pero el pavoroso incendio sufrido por la Abadía en 1951, que obligó a su reconstrucción, produjo daños irreparables en sus bienes muebles, quedando tras sólo unos pocos testigos de su anterior grandeza.

La ‘nueva botica’ de la Abadía de Samos se dispone en una amplia sala en la que, mediante una idealizada escenografía, se ha querido reconstruir el ambiente de una botica monástica “del siglo XVII [sic]”; para ello se han confeccionado más de setenta piezas de cerámica talaverana, adornadas con el escudo del Monasterio que, junto a otras piezas de vidrio y un mobiliario de época, intentan recrear el quehacer del monje boticario; quizás con una grandiosidad mayor que la tuviera en origen, no olvidemos que cuando el General fray Pedro Magaña pasó visita al Monasterio, el 15 de abril de 1711, mandó al abad que el primer boticario del que tenemos constancia documental, el lego José Squisani, pasase a formarse al Real Monasterio de San Juan de Burgos, en donde habría de fallecer poco después, en noviembre de 1712; no volviendo a tenerse constancia documental de esta botica hasta 1775, momento en que era regentada por fray Blas López. Sin duda, el esplendor de esta botica, que lo tuvo, vino de la mano del abad Eladio Noboa, avanzado ya el XVIII.

Para la ‘restauración’ de la botica de la Abadía de Oseira, inaugurada el 25 de julio de 2009, se ha tomado como referencia un inventario, realizado en diciembre de 1821, por fray Antonio Benito Pérez; en él se detallan los libros, recipientes y útiles de la botica monacal. De aquel rico ajuar sólo parece haberse salvado un par de albarellos, una orza y un ánfora conservados hoy en el Museo Arqueológico de Ourense, procedentes de alfares portugueses y datados en el tránsito del XVII al XVIII, una orza más, ésta talaverana, de los comienzos del XVIII, custodiada en el Museo de Pontevedra, y una treintena de albarellos, fabricados en los talleres de Sargadelos en los comienzos del XIX, propiedad de la Diputación de

Ourense pero que, en origen, fueron fabricados para la botica monástica que nos ocupa, como lo atestigua su escudo.

La 'nueva botica' de la Abadía de Santa María La Real de Oseira, exhibe la colección de albarelos de Sargadelos, que la Diputación provincial de Ourense depositó en el Monasterio de Oseira, y la adorna con una reconstrucción idealizada del mobiliario que en ella pudo existir, complementando el espacio escenográfico una colección de albarelos y orzas, elaborados ex profeso en talleres talaveranos.

Los textos que recensamos incluyen una prolija información sobre los actos de inauguración de las 'nuevas boticas' y la incidencia que éstos han tenido en la prensa y en el ámbito cultural gallego.

Sabine Anagnostou. Missionspharmazie. Konzepte, Praxis, Organisation und wissenschaftliche Ausstrahlung. Stuttgart: Franz Steiner Verlag, 2011. 465 p.

ISBN: 978-3-515-09910-3

El rol jugado por los misioneros en tierras americanas, en el proceso de intercambio cultural de conocimientos, ha sido objeto de un buen número de estudios; la materia médica cuenta, desde ahora, con uno excepcional: el elaborado por Sabine Anagnostou.

La obra aborda el proceso de aprendizaje y difusión del saber sobre la materia médica americana, realizada por los misioneros, durante los siglos XVI al XVIII. Utiliza para ello una multiplicidad de fuentes: desde los archivos jesuíticos alemanes y franceses, al de la Pontificia Universidad Gregoriana de Roma y el Archivum Romanum de la Societatis Jesé (Roma), pasando por los archivos nacionales españoles (General de Indias, Histórico Nacional, Real Academia de la Historia), mexicanos (General de la Nación, Instituto Nacional de Antropología e Historia), argentinos (General de la Nación) y chilenos (Archivo Nacional Histórico), completados con los fondos de las ricas bibliotecas de Ajuda (Lisboa), British Library (London), Nacional de Río de Janeiro, Nazionale Centrale di Roma, Nacional de España (Madrid), Bayerische Sttatsbibliothek (Múnich), Wellcome Library (Londres) y un buen número de bibliotecas y archivos alemanes, a cuya sola enumeración dedica la autora una decena de páginas (pp. 399-409).

Comienza la autora por situarnos ante las misiones, no sólo en un sentido físico, también en el espiritual que envuelve a la condición de misionero y en su doble carácter 'curativo', el de almas y cuerpos que caracteriza a la 'misión'; se ocupa, a continuación, de delimitar el ámbito de actuación de las órdenes mendicantes (franciscanos y dominicos) frente a los seguidores del pensamiento ignaciano, a los que dedica atención preferente en su discurso.

Definido el medio y los personajes pasa a ocuparse de su producción, con ánimo de lograr definir la esencia de una materia médica misionera; para ello utiliza una buena selección de autores, bien conocidos unos más novedosos otros. Por sus páginas desfilan Pedro Montenegro (1663-1728), Sigismund Aperger (1678-1772) y Marcos Villodas (fl. 1695-1741), para acercarnos al amplio mundo de las misiones paraguayas; Johann Steinhöffer (1664-1716), de cuya mano nos adentramos en las misiones mexicanas; Paul Klein (1652-1717) y sus 'Remedios fáciles' procedentes de Filipinas, junto a otros tratadistas, españoles y portugueses, que hicieron de la materia médica de sus respectivos territorios de misión, el objeto de su interés.

Pero la recepción y estudio de la materia médica no hubiera sido posible sin el establecimiento de una red de centros misionales; la autora lo sabe y dedica un amplio capítulo a las boticas de los Colegios jesuíticos, para cuyo análisis establece una separación entre los ubicados en colonias españolas (Santiago de Xhile, Lima, Buenos Aires, Córdoba, Concepción, Quito, México-Tepotzotlán y Manila) y los establecidos en tierras de dominio portugués (Brasil y Asia).

Para completar su análisis aborda el sistema de transmisión de los conocimientos sobre materia médica colonial a los territorios europeos; para ello analiza su recepción entre las boticas jesuíticas alemanas y analiza el caso excepcional de la botica del Collegio Romano como foco de expansión.

Así queda cerrado el círculo del conocimiento y transmisión de la materia médica misionera; pero la autora aún se formula una última pregunta ¿y las misiones protestantes?; a su resolución dedica todo un capítulo en el que pasa revista a las misiones danesas y holandesas en tierras americanas y a los establecimientos misiones en Norteamérica.

Como cabría esperar, el estudio incluye una extensa, bien medida y actualizada bibliografía (pp. 409-449); se completa con un par de índices: de personas (pp. 450-455) y de nombres de plantas y compuestos (pp. 456-465) mencionados en el texto.

